Série A, N° 865
N° d'ordre :
891

THÈSES

présentées

**A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS**

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

par

Vinod LAL

1re THÈSE : "Etude des thrombo-anticorps Immuns d'origine transfusionnelle".

2e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 28 mai 1959 devant la Commission d'Examen.

M. WURMSER — Président

Mlle LE BRETON
M. LENDER — Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0005

Série A, N° 865
N° d'ordre :
891

THÈSES

présentées

**A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS**

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

par

Vinod LAL

1re THÈSE : "Etude des thrombo-anticorps Immuns d'origine transfusionnelle".

2e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Soutenues le 28 mai 1959 devant la Commission d'Examen.

M. WURMSER	Président
Mlle LE BRETON M. LENDER	Examinateurs

- FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS -

PROFESSEURS

Doyen ..... J. PERES

G. JULIA	T	Analyse supérieure & Algèbre supérieure
FOCH	T	Mécan. physique et expérimentale
de BROGLIE	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et Histol. comparées
PERES	T	Mécanique des fluides & applications
M. CURIE	T	Physique (S.P.C.N.)
BARRABE	T	Géol. struct. et Géol. appliquée
J. BOURCART	T	Géogr. physique et Géogr.dynamique
PLANTEFOL	T	Botanique
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie végétale
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité
MONNIER	T	Physiol. générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (ENS)
H. CARTAN	T	Mathématiques (ENS)
LAFFITTE	T	Chimie générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mlle COUSIN	T	Biologie animale (SPCN)
CHRETIEN	T	Chimie minérale
P. DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
WURMSER	T	Biologie physico-chimiq.
RIVIERE	T	Géologie (S.P.C.N.)
GAUTHERET	T	Biol. végétale (PCB)
LUCAS	T	Recherches physiques
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
M. MORAND	T	Enseignement de Physique
SOLEILLET	T	Physique
FORTIER	T	Mécanique expérim. des fluides
DANJON	T	Astronomie
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité
JANET	T	Mécanique analytique et Mécaniq. céleste
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
de CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique
THELLIER	T	Physique du globe
L'HERITIER	T	Génétique
GRIVET	T	Radioélectricité
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale
JACQUINOT	T	Spectrocopie et physique céleste
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories physiques
M. PRUVOST	T	Géologie
AMIEL	T	Chimie Générale (P.C.B.)
HOCART	T	Minéralogie
J.P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.)
GOUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
MAY	T	Biologie animale (P.C.B.)

.....

CHOQUET	T	Calcul différentiel et Intégral
FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.)
GUINIER	T	Physique des solides
JOST	T	Physiol. comparée
FORTET	T	Calcul des probabilités
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et Intégral
CHOUARD	T	Physiol. végétale
MALAVARD	T	Aviation
BRELOT	T	Calcul différentiel
NORMANT	T	Chimie organique
BENARD	T	Chimie minérale
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.)
DUGUE	T	Statistiques mathém.
GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.)
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie végétale
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.)
Mle LE BRETON	T	Physiol. générale
SALEM	T	Mathématiques générales
LELONG	T	Mathématiques générales
DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées
EHRESHMANN	T	Topologie algébrique
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.
GLANGEAUD	T	Géogr. physique et Géol. dunamique
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.)
PISOT	T	Calcul des Probabilités
ROCH E.	T	Géologie
SCHATZMANN		Astrophysique
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique
ZAMANSKY	T	Mathématiques Génér.
LENNUIER		Physique (M.G.P.
RIZET		Génétique
ROUTHIER		Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Théories physiques
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.)
SOUCHAY	T	Chimie générale
AIGRAIN	T	Electrotechnique
BRUSSET		Chimie minérale
M. LEVY		Physique théorique
Mme CHAIX		Chimie biologique
Mme HUREL-PY		Biol. végétale (P.C.B.)
PIAUX		Chimie (P.C.B.)
BRUN		Méc. expér.des fluides
LEDERER	T	Chimie des substances organiq. naturelles
Mme DUBREIL	T	Mathématiques
Mme LELONG	T	Mathématiques (E.N.S
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.)
COTTE	T	Physique (M.P.C.)
LAMOTTE		Zoologie (E.N.S.)
LE ROLLAND		Mécan. des fluides
MICHEL ANDRE	T	Chimie (S.P.C.N.)
OLMER	T	Energétique générale
ROUAULT	T	Physique générale
GAUTHIER	T	Mécan. appliquée
BARCHEWITZ		Chimie Physique
BROSSEL		Physique atomique
BUSER		Biologie animale - P.C.B. -
CAMUS		Biologie végétale (P.C.B.)
CASTAING		Physique générale
CURIEN		Minéralogie et cristallographie
MOYSE		Physiologie végétale
NOIROT		Evolution des êtres organisés
PANNETIER		Chimie (S.P.C.N.)
POSSOMPES		Biologie animale (P.P
PULLMANN		Chimie théorique
TEILLAC		Physique nucléaire et Radioactivité
TONNELAT		Biol. physico-chimique
VILLE		Econométrie
WILLEMART		Chimie (P.C.B.)
DODE	T	Chimie
FREYMANN	T	Physique (S.P.C.N.)
GUINOCHET	T	Biol. Vég. (ORSAY)
ROLLET	T	Chimie (P.C.B.)
Mle JOSIEN	T	Chimie (P.C.B.)
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique théorie des groupes
ARNOULT	T	Physique (Orsay)
CHAPELLE	T	Physique (P.C.B.)
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay)
DENY	T	Mathématiques (Orsay)
GERMAIN P.	T	Méc. thoér.des fluides
LUCAS G.	T	Géologie

SECRETAIRE GENERAL ..... C. MONI

A Monsieur le Professeur

René WURMSER

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette Thèse et dont les conseils nous ont été si précieux.

En ténoignage de notre bien sincére reconnaissance et notre respectueux dévouenent.

A Mademoiselle E.LE BRETON,

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

Qu'elle Veuille bien trouver dans ce travail le temoignage de notre grande admiration et de notre profonde gratitude.

A Monsieur

Professeur T. LENDER,

Maître des Conférences au College de France,

En temoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le PROFESSEUR Agrégé

Jeann DAUSSET

CHEF de Laboratoire au

Centre National de Transfusion Sanguine
Paris.

Qui nous a inspiré le sujet
de cette Thèse.
En le remerciant de son
enseignement,
de ses précieux conseils et
de toute sa bienveillance à
notre égard.
En témoignage de notre profonde
reconnaissance et notre
respectueux dévouement et
remerciement.

A Monsieur le Docteur

Jacques COLOMBANI

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués quotidiennement au cours de notre travail.

C'est grâce à:

-- Mademoisselle Monique COLIN
-- Mademoisselle Helene Brecy
-- Madame Jeanne Evelin

qui ont bien volu nous aider pratiquement dans nos expériences et qui trouveront notre très profonde gratitude et remerciement pour ce travail.

Au

Docteur J.P. SOULIER

Docteur M. BESSIS

Docteur S. LEWI

Docteur J. MOULLEC

Docteur M. BURSTEIN

Docteur J. LEWIN

A

Monsieur le Professeur G.MARCHAL

Le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

Le Docteur S.PERLES

Le Docteur M. SAMAMA

Le Docteur M. LEROUX

Le Docteur DUHAMEL

En témoignage de nos sentiments reconnaissants

à Mlle C. BRIERE

Mlle J. THIRIAT

Mme C. PANIS

Mlle GUYARD

Mme J. AROIX

Mlle M. MICHOU

Monsieur TALLON

Madame VIAUD

Docteur ZIMMET

Monsieur CAZENAVE

Monsieur PADOUX

Monsieur RAGHAVAN

En témoignage de notre reconnaissance

A Mes Maitres anciens

Messieurs

Les Prof

-- A.VANNOTTI	, Université de Laussane	
-- G.HEMMLER	, do	do
-- P.DECKER	, do	do
-- J.L.NICOD	, do	do
-- M.P.HAUDROY	, do	do
-- R.ROCHAT	, do	do
-- C.VERDUN	, do	do
-- J.C.BHARUCHA	AGRA MEDICAL COLLEGE(Indes)	
-- C.B.SINGH	do	do
-- S.N.CHATTERJEE	do	do
-- G.N.VYAS	do	do
-- P.N.WAHI	do	do

Nous leur gardons une profonde reconnaissance et une respectueuse affection pour l'ensei--gnement qu'ils nous ont donné.

A la memoire de

MONSIEUR LE DOCTEUR KARL LANDSTEINER

A son Excellance ,

Monsieur le President d'Inde,

Hon'ble DR. RAJENDRA PRASAD.

A son Excellance ,

CONTESS OF MOUNTBATTEN OF BURMA.

---

pour ses affection avec les expressions de mes sincères gratitudes et de ma respectueuse affection.

A son Excellance ,

Dr.PATTABHI SITTARAMMYYA,
Ex-Governor of Madhya Pradesh.

A Messieurs

Les Docteurs

-- A.S.WEINER -- P.MOLLISON.
-- R.R.A.COOMBS -- R.R.RACE.
-- W.DAMESHEK -- R.G.MACFARLANE,
-- J.V.DACIE -- OTTO HARTMANN.
-- J.LUNDEVALL -- I.DUNNSFORD
-- P.SPEISER -- G.GYER.

qui m'ont fait profiter de ses grandes expériences et m'ont prodigués ses précieux conseils,
qu'ils trouveront ici l'expression de ma vive reconnaissance.

A Mes AMIS,

Monsieur le Docteur A.EYQUEM,
Monsieut le Docteur SAINT -PAUL,
Monsieur le Docteur P.MILLOT,
Monsieur le Docteur J.FINE,
Monsieur le Docteur E.CLAXTON et Mme;CLAXTON,
Monsieur le Docteur PAT PETRI,
Monsieur le Docteur G.SAMBOO,
Monsieur le COL. B.K.SHEOREY,
Monsieur M.L.OBEROI,
Monsieur le Docteur HAMILTON-TURNER,
Madame le Docteur Y.BERGEROT-BLONDEL,
Madame le Docteur PODLIACHOUK,
Monsieur le Professeur J.ROCHAT et Madame ROCHAT
Monsieur le Professeur, E.BOSSHARD,
Madame TUPINIER,
Mademoiselle, M.J. RINDERKNECHT,

qui trouveront vraiement mes respectueuses affections et gratitudes très sincères.

A ma Femme

SUSHI

et

A mes enfants

Manju

Raja

Ruby

Shishu

Baby MADHU

Faible ténoignage de non
affection la plus sincère.

ETUDE DES THROMBO-ANTICORPS IMMUNS D'ORIGINE TRANSFUSIONNELLE.

TABLE DES MATIERS.

I. INTRODUCTION.

II. HISTORIQUE

ETAT ACTUEL DE L'IMMUNOHEMATOLOGIE DES PLAQUETTES.

II. LES DIVERS ANTIGENES PLAQUETTAIRES.

III. LES ANTICORPS ANTI-PLAQUETTAIRES.

IV. LES ISO-THROMBO-AGGLUTININES IMMUNES.

(Travail personnel)

VI. TECHNIQUE.

VII. DISCUSSION.

VIII. CONCLUSION.

IX. LES FIGURES.

X. LES TABLEAUX.

XI. BIBLIOGRAPHIE.

.....

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

L'immunohématologie est devenue au cours de ces dernières années un champ d'étude très long et très important. On sait maintenant que le conflit anticorps-antigène est responsable de la production d'anémie hémolytique acquise. Le même mécanisme est sans doute responsable du développement de certains types des leucopénies et des thrombopénies.

A la suite de la découverte et de l'étude des anticorps anti-leucocytaires, EVANS et al[1], MIESCHER et al[2], STEFANINI et al[3], et DAUSSET et al[4] ont apporté la preuve d'un pouvoir antigénique des plaquettes humaines conduisant à la production des anticorps anti-thrombocytaires à la suite d'une immunisation transfusionnelle ou d'une incompatibilité maternelle.

Au cours de ces dernières années, beaucoup de travaux concernant les thrombo-anticorps sont apparus. Mais, des techniques plus sûres pour la détection des divers anticorps sont encore désirables avant de pouvoir donner aux cliniciens les indications diagnostiques et thérapeutiques qu'ils attendent.

Les conditions requises pour l'apparition des thrombo-anticorps immuns sont les mêmes qui sont à l'origine de la formation des anti-érythrocytaires, c'est donc chez les polytransfusés et chez les multipares qu'on devait les trouver.

C'est à l'étude des thrombo-agglutinines immunes, surtout d'origine transfusionnelle, que nous nous sommes consacrés. Nous avons divisé notre travail de la façon suivante :

1 - L'opposition entre la thrombo-aggrégation (I : stade de la métamorphose visqueuse) et la thrombo-agglutination (phénomène immunologique).

2 - Mise au point de la technique (Traitement du sérum pour le débarrasser des facteurs de la coagulation par l'inactivation à 56° C et par traitement par le sulfate de baryum. Traitement de la suspension plaquettaire, pour débarrasser l'atmosphère plaquettaire des facteurs de la coagulation. Chauffage de la suspension des plaquettes lavées quelques secondes à 56° C. Influence de l'agitation sur la réaction).

3 - Etudes des caractères des anticorps thrombo-agglutinants.

- Thermostabilité,
- Optimum thermique,
- Optimum de pH,
- Optimum d'ionisation,
- Influence du milieu,
- Fractionnement du sérum,
- Etude de la prozone,
- Etude du système inhibiteur thermolabile de la thrombo-agglutination (C').

4 - Autres méthodes de détection de ces anticorps :

- la lyse et l'opsonisation,
- la précipitation,
- la fixation du C',
- la thrombo-élastographie.

5 - L'étude de la spécificité par les absorptions spécifiques et par les élutions correspondantes. Etude des éventuels groupes plaquettaires.

6 - Corrélation avec les autres anticorps antiplaquettaires,

- avec les anticorps incomplets antiplaquettaires décelées par la consommation de l'antiglobuline.
- avec les thrombo-agglutinines décelées à froid.

7 - Corrélation avec d'autres anticorps :

- anti-globules rouges : pas de corrélation,
- anti-globules blancs : co-existence très fréquente.

CHAPITRE II.

HISTORIQUE

ETAT ACTUEL DE L'IMMUNO-HEMATOLOGIE DES PLAQUETTES.

L'ANTIGENICITE DES PLAQUETTES.

MARINO (5) en 1905 et LESOURD et PAGNIEZ (6) en 1906 ont démontré la possibilité d'obtenir des séruns anti-plaquettaires chez des animaux après l'injection des plaquettes hétérologues.

Après CHEVREL et ROGER (7) demontrent que sous l'influence d'un tel sérum ,des changements morphologiques surviennent que produissent une lyse des plaquettes.

COLE (8) utilise pour la première fois un sérum antiplaquettaire humaine préparé chez le lapin. Il a fait des expériences sur les plaquettes humaines et a observé une agglutination puis la lyse.Il n'y a aucune relation sur les plaquettes des animaux de la même espèce.

LEDINGHAM(9) et LEDINGHAM et BEDSON (10) observent un purpura thrombo-cytopénique chez les animaux qui ont reçus des injections de sérum antiplaquettaire.

TOCANTINS (11) dans ses etudes plus approfondies a observé après les injection intrapéritonéale d'un sérum anti-plaquettaire chez les chiens un abaissement du nombre des plaquettes et l'apparition de taches pétéchiales et d'hémorragies gastro-intestinales.Mais après quelques jours le taux des plaquettes redeviennait normal.

ACHARD et AYNAUD (12) au cours du choc anaphylactique par injection de sérum hétérologue ont observé la même thrombo-pénie. Ils ont proposé la même explication pathogènique

Quelqurs auteurs ont observé la présence des antigènes plaquettaires communs entre l'éspèce humaines et certaines éspèces animales.Il y a en effet une certaine communauté antigènique entre les plaquettes humaines et celles d'animaux.

En 1954, STEFANINI et ADELSON (13) ont noté dans 11 cas la présence d'une agglutinine hétérophile active sur les hématies de mouton et sur les plaquettes d'animaux mamifères(de lapin,de rats, et de chiens etc.).

FILO (14) a remarqué q'un sérum de lapin anti-plaquettaire de cobaye était capable d'agglutiner les plaquettes de cobaye ainsi que celles de l'homme.

En 1953 ,MIESCHER et coll. (15) en proposant un test pour détecter les anticorps anti-plaquettaires,observent que le sérum de certaines malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique a une action thrombo-péniante accentuée chez le lapin .

Tandis que,JAMRA et Coll. (16) ont trouvé une thrombopénie après injection de sérum contanant une thrombo--lysine active in vitro sur les plaquettes humaines.

STEFANINI et Coll.(17) ont pu observer les agglutinines anti-plaquettaires décelées au cours d'un purpura thrombopénique par contact avec des plaquettes de singe.

SAINT PAUL et MILOT (18) et MILOT et VERMA (19) montrent une communauté antigènique entre les plaquettes humaines et celles du mouton,de chèvres ,du cheval et du porc. Ces expériences ont été faites au cours de travaux sur l'anaphylaxie passive locale.

Dans une étape ultérieure, l'auto-antigénicité des plaquettes humaines a été suggérée.

C'est EVANS et ses collaborateurs qui ont remarqué qu'une thrombopénie peut apparaître au cours de certaines anémies hémolytiques avec auto-anticorps. La fréquence des tests de COOMB'S positifs au cours de ces observations et même en dehors de celles-ci au cours des thrombopénies chroniques, a évoqué à ces auteurs qu'un processus d'auto-immunisation pouvait intervenir dans la genèse de nombreux purpuras thrombopéniques idiopathiques.
A l'appui de cette hypothèse, ils ont pu mettre en évidence dans le sérum de certains malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique, une substance assimilée à un auto-anticorps, presque capable d'agglutiner leurs propres plaquettes. Dans ces cas où le purpura thrombopénique "auto-immun" accompagnerait une anémie hémolytique, les auteurs pensent cependant que la spécificité des auto-anticorps antiplaquettaires est distincte de celle des auto-anticorps anti-érythrocytaires.

HARRINGTON, MINNICH, HOLLINGWORTH et MOORE montrent qu'une transfusion de 250 cc. de plasma ou de 500 cc du sang total de malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique à des sujets non thrombopéniques permet de reproduire le tableau biologique de la maladie. Ils observent une baisse rapide et quelquefois importante du nombre des plaquettes circulantes chez les receveurs ; cette thrombopénie apparaît dans la plupart des cas en 30 à 60 minutes, devient maxima en 2, 3 heures, et persiste de 4 à 7 jours ; elle s'accompagne d'un allongement du temps de saignement, de signes de fragilité capillaire, d'une diminution de la consommation de la prothrombine, et , dans certains cas, d'une déficience de la rétraction

du caillot. Chez deux des receveurs, un purpura hémorragique est apparu dans les cinq premières heures, les signes cliniques ont suivi une évolution parallèle à la thrombopénie, la guérison est survenue en 4,7 jours.

Les travaux de STEFANINI et CHATTERJEA et de HIRSCH et GARDNER (24) montrent que la survie des plaquettes transfusées à des malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique est très inférieure à la normale. La durée de survie n'est pas influencée par splénectomie, ce qui paraît éliminer, dans ces cas, une séquestration splénique des plaquettes.

En même temps, DAUSSET, DELAFONTAINE et FLEURIOT, STEFANINI, DAMEHESK et Coll. ont apporté des arguments en faveur de l'existence au cours de certains purpuras thrombopéniques idiopathiques de substances sériques ayant une activité antiplaquettaire, décelable par les tests in vitro.

STEFANINI et Coll., et DAUSSET, MALINVAUD, HARRINGTON et Coll. (28) ont trouvé des thromboagglutinines chez des malades ayant reçu des transfusions et, dans ces cas, il faut donc envisager l'hypothèse d'une sensibilisation contre certains antigènes dont la présence sur les plaquettes détermine pour ces éléments comme pour les autres cellules du sang une spécificité de groupe.

III ème CHAPITRE.

LES DIVERS ANTIGENES PLAQUETTAIRES.

Il y a deux types d'antigènes présents sur les plaquettes :

I - Les antigènes communs avec les antigènes érythrocytaires,

qui ne peuvent être responsables qu'accessoirement de l'immunisation chez les polytransfusés.

II - Les antigènes proprement plaquettaires.

Ces antigènes sont responsables de la production chez les polytransfusés des anticorps antiplaquettaires.

Sous le premier groupe d'antigènes, nous devons compter :

1. Les antigènes du système ABO
2. Les antigènes du système Rhésus
3. Les antigènes d'autres systèmes érythrocytaires.

I. Les Antigènes du système ABO

Dans un travail de 1939, SCHAFER et GENNERICH ont démontré une faible inhibition de l'agglutination des hématies A et B soumises à l'influence de plasma anti-A et anti-B lorsqu'ils ont ajouté à la réaction un plasma riche en plaquettes du même groupe que les hématies testées.

En 1954, MOREAU et ANDRE ont montré que les plaquettes provenant d'individus de groupes A et B absorbaient spécifiquement les agglutinines des sérums anti-A et anti-B. Ils ont obtenu des baisses de titre au cours de ces absorptions.

En Israël, les antigènes de groupe ABO sur les plaquettes sanguines ont été particulièrement étudiés : GUREVITCH et NELKEN ont provoqué l'agglutination des plaquettes provenant d'individus de groupe A

ou B par les sérums anti-A et Anti-B. De plus auteurs montr--ent que les anti-corps anti-A et anti-B peuvent être absorb--és sur les plaquettes correspondantes.Les plaquettes A_2 s'agglutinent peu ou pas du tout en présence de sérum anti-A.

GUREVITCH ,NELKEN (39) EYQUEM ,PODLIACHOUK,MAUPIN (38) ,HERVIER (39) et SCHAFFER ,GENNERICH (40) ont mis en lumière que les plaquettes provennant de sujets A_1 sont susc--eptible d'absorber les sérums anti-A façon plus rapide et intense que les plaquettes de sujets A_2 . Les mêmes travaux étaient pratiqués par BROUSSY,DUCOS,et RUFFIE (41): le fait que les plaquettes A_1 absorbent spécifiquement les sérums anti-A et sont sans action sur le sérum anti-H prouve que l'antigène A_1 existe dans les plaquettes de sujets de groupe A_2 ;de même l'action d'un sérum anti-H sur des plaquettes de sujets de groupe A_2 ou O renferment l'antigène H.

RUGGIERI et BOLOGNESI (42) trouvent ainsi la présence des antigènes du système ABO.

DAUSSET et MALINVAUD (43) ont utilisé un méthode d'agitation et ont confirné la présence des antigènes A et B sur les plaquettes normales et pathologiques.

COOMBS ,BEDFORD,et ASHHURST (44) ont retrouvé les antigènes A et B sur les plaquettes par leur methode d'aggl--utination mixte.

2) LES ANTIGENES DU SYSTEME RHESUS.

Sur le plan théorique il parait logique que les plaquettes soient porteurs des mêmes antigènes que les erythrocytes puisque les trois lignées cellulaires du sang dérivent d'une même cellule souche.

Mais, selon divers travaux de la literature il apparaît que les equipes de chercheurs se divisent en deux groupes:-

1. Les uns ont trouvé ; l'antigène D sur les plaquettes.
2. Les autre ne l'ont pas trouvé.

1. Dans la première classe on range:

DARRIGOL (41) ,RUGGIERI et BOLOGNESI(46) ont montré la présence des antigènes D sur les plaquettes.

Recemment en 1958, DAUSSET ,COLOMBANI et EVELIN (47) ont montré la présence de l'antigène Rh (D) dans les plaquettes et aussi dans les leucocytes humains par une méthode de consommation de l'anti-D et surtout de consomm--ation de l'antiglobuline.

MOULINIER ,SERVANTIE (48) ont detecté par le test de consommation d'antiglobuline l'antigène D sur les plaquettes des individus Rh+ (D) .

DUCOS,BROUSSY,et RUFFIE (49) ont mis en éviden--ce des antigènes D,C,c,C^W, et E sur les plaquettes humaines.

2) Tandis que MEYER, WUILLERET et HASSIG (50) utilisant les méthodes d'agglutination et d'absorption sont arrivés à des résultats négatifs.

GUREVITCH,NELKEN (51) a l'aide de huit techniq--ues différentes ne sont pas parvenus à des résultats conclu--ants. Par absorption , sur 21 expériences , trois fois une faible réduction du titre de l'anti-D a été obtenue. Par le test indirect à l'antiglobuline sur 70 expériences ,

3 résultats positifs ont été notés. Douze fois l'absorption d'un anti-D marqué par des isotopes radioactifs a montré une absorption sur les plaquettes provannant d'individu Rh+ plus forte que sur les plaquettes orovennant d'individus Rh- . Toutes les autres épreuves (agglutination directe, élution agglutination mixte érythrocyte-plaquettes, test direct à l'anti-globuline, consommation de l'antiglobuline) sont restées négatives.

ASHHURST, BEDFORD et COOMBS (32) utilisant la technique d'agglutination mixte érythrocytes-plaquettes et le test mixte à l'antiglobuline n'ont obtenu que des résultats négatifs.

3) LES AUTRES ANTIGENES DE GROUPE ERYHTROCYTAIRE.

Nous constatons l'existence des antigènes des erythro--cytes sur les plaquettes ,d'après des travaux des auteurs suivants.

ASHHURST,BEDFORDet COOMBS (53) admettent l'existence sur les plaquettes des antigènes appartenant au système M et N et ont également démontré la présence des antigènes Lu^b et Lewis sur les plaquettes et aussi l'antigène Tj^a .

BROUSSY ,DUCOS et RUFFIE (54) supportent la présence de M et N système sur les plaquettes.

Par leur technique d'absorption ,ils ont montré la présence d'antigène P sur les plaquettes (55).

Les mêmes auteurs avec la collaboration de Mlle.MARTY (56) ont exposé les résultats de leur expériences avec les séruns anti-Kell et anti Fy^a qui sont absorbés uniquement par les plaquettes sanguines de sujets possédant ces antigènes.

LES ANTIGENES PROPREMENT PLAQUETTAIRES.

HIRSCH et GARDNER (57) et STEFANINI et Coll. (58) 1952 prouvent l'existence d'antigènes proprement plaquettaires pendant les transfusions thérapeutiques. Ils ont observé une chute de nombre de plaquettes après quelques transfusions chez les malades atteints de thrombopénie secondaire.

Ces résultats suggèrent une présence des antigènes proprement plaquettaires, les anticorps ayant été developpés pendant les transfusion anterieures.

Mais HARRINGTON et Coll. (59) ont observé des groupes distincts dans les plaquettes à l'aide de 110 variétés des plaquettes mises au contact de séruns de malades.

Cependant que STEFANINI et coll (60) supposent l'existence d'antigènes de groupe qu'ils auraient detecté à l'aide des sérums humains normaux dans lesquels des anticorps naturels interagiraient. Ils ont constaté que 6% de ces sérums contiennent 19% des suspension plaquettaires et ils concluent à l'existence de 4 groupes correspondant à 2 antigènes differents. Dans 9 autres séruns de malades polytransfusés, ils ont trouvé la présence d'une agglutinine ayant les caractères d'isoanticorps. Ils en concluent à l'existence probable de 6 types plaquettaires differents.

VAN LOGHEM, DORFMEIER et VANDERHART (61) ont fait une étude sérologique des antigènes Z^{wa} sur les plaquettes.

IV ème CHAPITRE.

ANTICORPS ANTI-PLAQUETTAIRES.

LES THROMBO-ANTICORPS.

On sait maintenant detecter diverses substances anti-plaquettaires que l'on peut classer suit:

I. Thrombo-agglutinines froides
  a) spécifiques (anticorps naturels du système ABO)
  b) aspécifiques
II. Thrombo-agglutinines chaudes
  ISO-AGGLUTININES IMMUNES.
III. Thrombo-agglutinines tièdes
IV. Thrombo-anticorps inconplets
  a) Iso anticorps immuns
  b) Auto anticorps immuns
V. Thrombo-anticorps allergiques.

On peut detecter ces anticorps par diverses techni--ques.

Ce sont:

1) Lyse
2) Opsonisation
3) agglutination à froid
4) agglutination à chaud
5) agglutination mixte
6) précipitation
7) test de COOMBS
  DIRECT
  INDIRECT — Consommation de l'antiglob--uline
  — agglutination mixte à l'antiglobuline
8) fixation du complément
9) inhibition des fonctions plaquettaires.

de la rétraction du caillot
de la thrombo-plastino-formation

10) in vivo chez les
a)hommes
b) les animaux.

1. LES THROMBO-AGGLUTININES

a) les anticorps naturels du système ABO constitu--ant des iso-thrombo-agglutinines naturels.
Elles detectent les antigènes du système ABO présents dans ou sur la surface des plaquettes correspondantes.

Des expériences ulterieures sont necessair--es pour prouver que l'agglutination est bien due à la présence des antigènes A et B sur les plaquettes et non à la fixation des antigènes soluble du plasma. Le tableau (22) montre la présence des anticorps spécifiques même après 8 lavages.

b) Les thrombo-agglutinines froides aspécifiques.
DAUSSET et MALINVAUD (6) ont décrit dans leur divers articles cette substance décélée grace à leur méthode d'agitation à froid.Cliniquement et étiologiquement ,ils n'apparaissent pas responsables de la production de Purpura thrombo pénique.
Le tabeau (23) montre que dans les purpuras throm--bopéniques aigus elles ont été décelées dans 31% de cas mais leur fréquence était très basse dans les purpuras thrombopéniques chroniques. Dans les cas du lupus érythemateux disséminé, ils ont été trouvé dans 41% de cas.

On ne sait si ces substances antiplaquettaires sont véritablement des anticorps et il est possible qu'elles représentent l'analogue des agglutinines froides érythrocytaires. Il est possible également qu'il existe une relation entre un anticoagulant circulant et la thrombo-agglutinine froide. DAUSSET [53] a trouvé dans 4 cas avec un anticoagulant circulant du type anti-thromboplastine, une forte thrombo-agglutinine froide. Tandis que dans aucun cas d'anticoagulant du type antithrombine, anti facteur antihémophilique A ou B, il n'a été trouvé de thromboagglutinines (Tableau 24).

On peut envisager la possibilité que cette agglutination est due à l'action de l'anticoagulant sur les facteurs de la coagulation qui se trouvent à la surface des plaquettes dans l'atmosphère plaquettaire de Roskam.

II. LES THROMBOAGGLUTININES CHAUDES

Nous en discuterons en détail plus loin.

III. LES THROMBOAGGLUTININES TIEDES

Dans certains sérums de malades atteints de syndrome hémorragique, une thromboagglutination a été décelée par la même technique que pour les thromboagglutinines chaudes, mais son optimum thermique se situait à température de laboratoire. DAUSSET [54] a observé la présence de cette substance dans deux cas de purpura rhumatoïde atypique, l'un était sans thrombopénie et aucun de ces deux malades n'avait reçu de transfusions. Les substances antiplaquettaires ont disparu en même temps que les troubles. On ignore la signification de ces substances sériques.

IV. LES THROMBO-ANTICORPS INCOMPLETS.

Ils peuvent être fixés sur les propre plaquettes du malade et sont alors décélés par des tests à l ' antiglobuline(test de COOMBS plaquettaires direct et consomm--ation direct de l'antiglobuline) ou bien encore libre dans le sérun et alors détectés par le test de Consomma--tion de antiglobuline(Indirect).

STEFANINI (65) et FLUCKIGER,HASSIG, et KOLLER (66) les vus également trouvé au cours des anénies hémolytiques immunologiques ou encore chez des malades atteints du L.E. .

DAUSSET (67) s'est attaché à étudier les caractères de ces thrombo-anticorps incomplets décélés chez des malades atteints de purpura thrombopénique et jamais trans--fusés . Leur spécificité anti-plaquettaires a été prouvée. Ils sont inactifs sur les leucocytes.Ils sont partiellement absorbés sur plaquettes alors qu'ils ne le sont pas sur leucocytes.Après absorption sur les plaquettes ils peuvennt être élués.La réactions est peu influencé par le pH entre le pH 5 et le pH et le pH 8 . Enfin cette substanc se trouve dans les Gamma-Globulines (tableau No.25 où on se trouve une comparaison entre les divers anticorps anti-plaquettaires).

V.THROMBO-ANTICORPS ALLERGIQUES

Ces anticorps sont produit après une sensibilisation -tion médicamenteuse.Ces médicaments sont :

1)La quinidine
2)La quinine
3)Le sédormid
4)La sulfa-mézathine,
5) Divers
   a)certains dérives de l'antipyrine,
   b)l'antazoline,
   c) les sels d'or
   & etc.

GRANDJEAN (68) ,puis ACKROYD (69) en I948 et I949 ont nontré l'existence des purpuras immunologiques produits par les médicaments.

(i) La quinidine.

SHULMAN (70) a décrit les réactions immunologiques concernant les plaquettes . Il a présenté des répresenta -tion steriques et cinéatiques,shénatiques de la fornat -ion d'un complexe formé d'anticorps hunains,de quinidine (haptène) et de plaquettes et de la fixation du complement par le complexe.

SHULMAN (71) et (72) dans une autre travail detallé la réaction innunologique concernant des plaquettes sous l'aspects quantitatifs de l'agglutination plaquettaire,de l'inhibition de la rétraction du caillot et des autres réactions causées par les anticorps du purpura à la quinidine.

HILL TERREL (73) a discuté les innuno-réactions dues à la quinidine sur les plaquettes et la production des anticorps.

SCHEN,TOCANTINS (74) et BARKHAS (75) ont aussi observé l'hypersen--stivité due à la quinidine entrainant des thronbocytopé--nies.

BIGELOW ,DESFORGES (76),BOLTON,YOUNG(77) HUNT, ANDERSON,et HANLON (78) ,JONES,MACKERSIE (79),LARSON(80) NOROROSS (81),PERRIN,DAUPHIN,et Mme.DAUPHIN (82),SPIELMANN GATHOF,FRITZCHE(83), ,STEWART-HESS (85) WEISFUSE,SPEAR et SASS(86) ont étudiés des réactions immun--ologiques dues à l'adminstration de quinidine.

2) La QUININE.

GRANDJEAN (87) a observé un purpura hémorragique après l'adminstration de la quinine et il a même démontré la présence de thrombolysines dans ces cas in vitro.

BOLTON,YOUNG (88) ont trouvé des purpura à la suite d'adminstration de quinine.

KIESSMEYER-NIELSEN (89) a fait une étude immunologique après l'adminstration de la quinine ayant entrainé un purpura thrombocytopénique.

STEINKAMP,MOORE et DOUBEK (90) on trouvé un purpura thrombopénique par l'hypersensitivité de la quinine.

3) Le sédormid.

ACKROYD, (91),(92),(93),(94),(95), (96), a étudié le rôle du sédormid dans la production de purpura thrombopénique et des anticorps allergiques contre les thrombocytes.

GRIFONI,VOLTA et VANACORE (97) ont démontré de l'activité thrombocytolytique du plasma au cours du purpura au sédormid.

KERR GRANT (98) a étudié cette question au point du diagnostic.

MIESCHER et MIESCHER (99) ont trouvé les résultats thrombopénique dans les cas où ont été adminstré du sédormid.

DAUSSET,BILSKI-PASQUIER et MALINVAUD, et DAVY et TARA 104 (ont observé un purpura thrombopénique à l'allyl-isopropyl-acétyl-carbamide et ont pbservé un syndrôme hemorragique par la sensibilisation medicamenteuse.

4) La sulfamézathine.

BOLTON et YOUNG (100) observé quelques cas de purpura thrombopénique après l'adminstration de la sulfanézathine.

5) Divers médicaments.

BERTINO,RODMAN,et MEYERSON (101) ont trouvé les lésions renales et thrombopénique chez quelques malades qui a pris DIAMOX (acetazolamide).

DAUSSET ,MALINVAUD [102] , DAUSSET,MALINVAUD,et LAYANI (103) ont étudié des purpuras thrombopéniques d'origine chimique et démontré l'opposition entre les mécanismes allergiques et toxiques dans purpura thrombopénique aigu au phenyl-dimethyl-isopropyl-pyrazolone et on mis en évidence d'une thrombo-agglutinine sérique active seulement en présence du médicament.

RIGENBACH et HIRSCH (105) ont exposé un purpura thrombo-pénique dans les cas avec une administration de methyl-phenyl-succidine.

ROGANTO (106) a montré une immunothrombocytopénie à l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

DAY,CONARD et MOORE (107) ont signalé la production d'immunothrombocytopénie par novo-biocin.

YOUNG [108] a montré une thrombopénie severe après l'administration de buto-barbitone.

RULLIER (109) a contribué à la théorie allergique des purpuras thrombopéniques médicamenteuses .

SHULMAN (110) ont étudié cette question de purpura thrombopénique au point des aspects quantitatifs des immuno-réactions.

V ème CHAPITRE.

LES ISO-THROMBO-AGGLUTININES IMMUNES.

(Travail personnel).

Quelques auteurs ont déjà signalé la présence de THROMBO-AGGLUTININES - IMMUNES.

Nous avons déjà décrit les travaux de HARRINGTON et Coll. (111) et de STEFANINI et Coll.(112) ayant conduit à une descr--iption prématuré des groupes et des types plaquettaires.

De même WEINRICH (113) a étudié un grand nombre de cas qui ont reçu plusieurs transfusions. Le sérum de 490 sujets a été examiné par WEINRICH pour la présence d'agglutinines plaquettaires et chez 38 de ces sujets un test de COOMBS sur plaquettes a été fait.

48 sérums provenaient de cas de purpura thrombopénique parmi ceux II0 avaient une réaction d'agglutination plaquett--taire positive et é un test de COOMBS sur plaquettes positif;

104 sérums provenaient de cas de purpura thrombopénique secondaires;24 d'entre eux avaient un test d'agglutination positif tandis que le test de COOMBS sur plaquettes restait négatif dans tous les cas examinés par cette méthode.

Des 88 sérums de malades sans thrombopénie 2 montr--aient une agglutination plaquettaire positive;celle-ci était due à des iso-anticorps immuns provenant de nombreuses transfusions. Une agglutination plaquettaire faiblement posit--ive fut trouvée dans 2 sérums de sujets normaux; cette propr-iété était probablement due à des iso-anticorps naturels.

De même SALMON et Coll(114) ont signalé l'association fréquente de leuco et thrombo-anticorps chez les malades poly-transfusés.

Enfin LUNDEVALL (115) a étudié des thrombo-agglutinines et a proposé une technique d'agglutination qui fait intervenir comme celle de DAUSSET et COLIN (116) le chauffage préalable de la suspension plaquettaire.

En effet,tous les malades chez lequel ces substances ont été décelées avaient reçu de multiples transfusions. Il apparaît que sur 641 polytransfusees 120 développent des leuco-anticorps,79 des thrombo-anticorps(tableau20).Mais ,il se trouve que ce sont le plus souvent les mêmes malades qui developpent à la fois les leuco et les thromboanticorps.Seulement des malades ayant reçu de 1à3 transfusions présentent des thrombo-anticorps alors que ces anticorps sont rencontrés chez57.89% des malades ayant reçu de 101 à 200 transfusions.

L'importance de ces iso-anticorps immuns anti-plaquettaires en pratique transfusionelle est grande,

a)leur frequence est en effet extrème.

b)il est probable que le durée de survie des plaquettes compatibiles in vitro est plus prolongée que celle des plaquettes incompatibles.

Ceci semble être démontré par le fait que dans certains cas la durée de survie diminue au fur et à mesure que les transfusions sont répétées.

c) il est probable également que certains chocs transfusionnels sont dus à ces anticorps. En effet , chez une malade qui possédait dans son sérum une iso-thrombo-agglutinine immune active jusqu'au titre 1/512 sur toutes les variétés de plaquettes testées et chez laquelle chaque transfusion était suivie d'un choc très violent, nous avons successivement injecté le plasma dépourvu de plaquettes puis le plasma riche en plaquettes;un choc violent est apparu immediatement après la deuxième injection.

Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude de ces substances.

Rien ne paraît plus paradoxal que la recherche des substances capables d'agglutiner les plaquettes alors qu'une des fonctions fondamentales des plaquettes est précisément de s'accoler entre elles.

C'est pourquoi nous distinguons nettement:

I) La thrombo-agrégation qui est,sans doute, le premier stade de la métamorphose visqueuse.Celle-ci est vraisrmblablement due à des traces de thrombine et à un facteur dialysable BOUNAMEAUX (118) et LUSCHER (117). De même la thrombo-agrégation semble due à la persistence dans certains sérums de traces de thrombine. Le phénomène en effet est particulièrement net quandon utilise du sérum normal séparé quelques minutes seulement après la coagulation. Il n'est pas aboli par le chauffage du sérum à 56°C,ni par son passage sur une résine échangeuse de cation.Il est par contre totalement aboli par absorption du sérum par le sulfate de baryum ou le phosphate tricalcique. La thrombo-agrégation n'est pas un phénomène immunologique.

2)La thrombo-agglutination au contraire n'est inhibée,ni par le chauffage du sérum à 56°C ,ni par le passage sur résine échangeuse de cation ni surtout par absorption par le sulfate de baryum ou le

phosphate tricalcique.Elle n'est observée qu'avec certains séruns pathologiques.Elle est donc,selon toute vraisemblance un phénonène immunologique.(Tab no 1).

.....

VI ème CHAPITRE.

T E C H N I Q U E.

Nous avons mis au point une nouvelle technique qui est une modification de la technique d'agglutination par agitation circulaire décrite par DAUSSET et MALINVAUD (119).L'élimination de la cause d'erreur principale,due à la thrombo-agrégation est obtenue par le chauffage de la suspension plaquettaire pendant quelques secondes à 56°C, chauffage qui probalement détruit certains facteurs de la coagulation compris dans l'atmosphère des plaquettes(DAUSSET et COLIN (120).

MATERIEL et METHODE.

252 sérums normaux et 1633 sérums pathologiques ont été étudiés. Parmi ces derniers on compte 641 sérums de malades ayant reçu au moins une transfusion. On compte également 263 sérums de malades thrombopéniques dont 116 atteints de purpura thrombopénique idiopathique.

TECHNIQUE DE THROMBO-AGGLUTINATION A 37°C.

Toutes les manipulations sont réalisées en verrerie siliconée à +4°C.

PREPARATION DU SERUM A ETUDIER.

Le sérum doit être utilisé inactivé par chauffage de 30' à 56°C Il doit être déprothrombiné par passage sur SO^4Ba. pour ce faire 1 ml de sérum inactivé est mis au contact (pendant I5 minutes avec agitation constante à la temperature de laboratoire avec 0,10 gr de SO^4Ba.

PREPARATION DE LA SUSPENSION PLAQUETTAIRE.

La suspension de plaquettes est préparée à partir de 9 volumes de sang normal de groupe O, ou compatible avec le sérum à étudier, prélevé sur un volume de E.D.T.A.(sequestrène Na^2 à 5%) en tube siliconé.Le sang est centrifugé 10' à 1000tours /minute de façon à obtenir une suspension de plaquettes dans leur propre plasma,cette suspension est ensuite centrifugée 30 minutes à 3000 tours /minute;les plaquettes sont lavées 3 fois avec la solution suivante:

Tampon. (PO^4Na^2 à 9,40 gr.pr.1000 en eau physiologique.....4Volumes.
(PO^4H^2K à 9,066 gr. pr.1000 en eau physiologique;;....1Volumes.
(Eau physiologique.....20Volumes.

Sequestrène Na^2.3,30 gr. pour un litre de tampon.

Chaque centrifugation au cours des lavages se fait à 3000 tours

minute pendant 10 minutes. Au 2ème lavage, les plaquettes sont remises en suspension dans l'eau de lavage comme précédemment, de façon à obtenir la concentration de 900.000 plaquettes/mm3 environ. Cette suspension est chauffée au bain-marie en tube siliconé, par fraction de 0,5 ml, pendant un temps précis de 16-17 secondes à 56° C. Après le chauffage, on effectue le 3ème lavage. Le culot plaquettaire ainsi obtenu est resuspendu dans un mélange de sérum AB frais : 1 vol. ; eau physiologique : 3 volumes (le sérum AB est absorbé à 4° C sur plaquettes fraîches, il peut être ainsi au congélateur, et adsorbé sur SO_4 Ba au moment de l'emploi). Des épreuves préliminaires détermineront le temps utile de chauffage qui peut varier d'une variété de plaquettes à l'autre. On utilisera le temps qui permet d'obtenir des résultats nettement négatifs avec les sérums possédant des thrombo-agglutinines.

Réaction proprement dite.

Dans un godet d'une plaque de KLINE (* Fig. 1) non siliconée, on met 0,10 ml de sérum à étudier et 0,5 ml de suspension plaquettaire. Après 30' d'agitation circulaire sur un agitateur de KLINE placé à l'étuve à 37° C et parcourant 110 rotations par minute de 4 cm de diamètre, la lecture se fera directement sur la plaque avec grossissement de 90 fois environ. La réaction est traduite selon la taille des agglutinants par ++++ (microscopique) ...,++ ; +, ±, et négatif (Fig. 2, 3).

I. ETUDE DES MODALITES DE LA REACTION -

1°- Préparation du sérum.

Les sérums à étudier doivent subir une préparation tendant à éliminer les facteurs. Ont été proposées :

a) l'inactivation par chauffage de 30 minutes à 56° C qui détruit les facteurs thermolabiles de la coagulation et du complément.

---

* Agitateur de KLINE et plaques à godets concaves de chez COGIT, Bd St-Michel, PARIS.

b) L'adsorption du sérum par le sulfate de baryum ou le phosphate tricalcique, qui élimine les facteurs absorbables de la coagulation qui peuvent demeurer encore dans le sérum.

Le sérum ne doit pas être séparé du caillot immédiatement après la coagulation surtout s'il existe des troubles de la coagulation. Le passage sur résine échangeuse d'ions apparaît une précaution superflue.

2°- Préparation de la suspension plaquettaire.

a) Le lavage des plaquettes répond à deux nécessités :

. éliminer le plasma sequestréné qui entoure les plaquettes,

.. éliminer une partie de l'atmosphère plaquettaire.

Le sequestrène Na^2 a une nette action inhibitrice de l'agglutination.

. Pour éviter une agrégation irréversible, l'eau de lavage doit contenir une petite quantité de sequestrène. Au dernier lavage, les plaquettes sont resuspendues en eau physiologique ne contenant pas de sequestrène Na^2.

.. La température optima des lavages est aux alentours de + 4° C.

... Le nombre des lavages influence peu la réaction (Tableau 2).

b) Le chauffage de la suspension plaquettaire à 56° C.

Aucune possibilité de fausses réactions positives dues aux facteurs de la coagulation ne semblait plus devoir persister. Mais ceux-ci sont tous présents dans l'atmosphère plaquettaire de ROSKAN et persistent comme l'a montré BOUNMEAUX ([illegible]) après de multiples lavages, un traitement devait donc être appliqué aux plaquettes afin d'éliminer les facteurs de coagulation se trouvant dans l'atmosphère et capables à eux seuls de provoquer la thrombo-aggrégation.

Après avoir effectué des traitements chimiques (acide tannique, acide osmique), enzymatiques (trypsine, papaïne), nous nous sommes arrêtés à un traitement physique : le chauffage de la suspension plaquettaire pendant quelques secondes à 56° C. Des études ultérieures apprendront sans doute la nature exacte de la ou des substances qui sont détruites au cours du chauffage de la suspension plaquettaire. Certains arguments laissent penser qu'il peut s'agir du fibrinogène car :

a) des plaquettes afibrinogénémiques se comportent comme des plaquettes normales chauffées. *

b) un plasma normal chauffé quinze à dix-huit secondes et, secondairement additionné de thrombine ne coagule qu'en un temps très long (deux heures environ) alors que, non chauffé, il coagule dans les mêmes conditions en quelques secondes.

Néanmoins, d'autres arguments vont à l'encontre de cette hypothèse :

a) Le chauffage de la suspension plaquettaire pendant deux heures à 37° C, qui théoriquement n'altère pas le fibrinogène, entraîne des résultats voisins mais cependant moins nets que le chauffage de quinze à dix-huit secondes à 56° C.

b) Les plaquettes chauffées pendant quinze à dix-huit secondes sont agglutinées comme auparavant par un sérum antifibrinogène.

c) Les plaquettes chauffées et étudiées immuno-chimiquement contiennent la même quantité de fibrinogène.

---

* Nous remercions le Docteur M. SELIGMANN d'avoir bien voulu apporter son assistance pour cette partie de travail.

Il est donc probable que le chauffage des plaquettes altère d'autres éléments labiles de la coagulation et, en particulier, l'accélérine.

Notons qu'un chauffage dépassant quinze ou dix-huit secondes est néfaste à la réaction d'agglutination. Il est probable que le chauffage altère alors les substances réagissant avec les thrombo-agglutinines plaquettaires. La marge entre la destruction des facteurs responsables de la thrombo-agrégation et la destruction de la substance réagissant avec les thrombo-agglutinines est très faible. A 56° C par exemple, cette marge n'est que de quelques secondes.* (Tableau 3).

Le moment de l'emploi de la suspension par rapport au moment du chauffage est important. Il a été remarqué qu'il fallait la laisser reposer après le chauffage pendant 45 minutes à la température du laboratoire avant de l'utiliser.

Les plaquettes peuvent être utilisées pendant 24 heures après leur prélèvement à condition d'être gardées en tube siliconé à 4° C en suspension dans leur propre plasma.

3°- Influence de l'agitation.

L'agitation circulaire de la réaction est un facteur favorisant. Dans le cas de réaction très forte, l'agglutination survient sans agitation. Mais celle-ci devient indispensable dans le cas de réaction plus faible.

a) Le temps optimum d'agitation paraît être de 30 minutes. En effet si dans le cas d'agglutinines puissantes la réaction est apparue dès les premières minutes, il est préférable de poursuivre plus longtemps dans le cas d'agglutinines faibles. Au-delà de 30 minutes, l'intensité de la réaction reste identique (Tableau 4).

---

* Selon une autre hypothèse, le chauffage de la suspension plaquettaire conduirait à la destruction du complément probablement présent dans l'atmosphère plaquettaire

b) La vitesse de la rotation paraît influencer la sensibilité de la réaction : 110 rotations par minute (tableau 5). Néanmoins pour des raisons pratiques (risques d'extravasation au cours de l'agitation) nous avons adopté en routine cette dernière vitesse.

c) Le diamètre de la rotation n'a pu être étudié par manque d'appareil adéquat. Mais il paraît évident que le rayon doit être tel que le liquide est entraîné à la périphérie de la goutte afin d'assurer un mouvement permanent.

4°- Influence du nombre des plaquettes dans la réaction.

Le nombre optimum de plaquettes pour une réaction intense et facilement lisible est, tout au moins dans les conditions d'expériences définies par ailleurs, de 800.000 et 900.000 par mm3 dans la suspension plaquettaire. Au-delà de ce chiffre la réaction devient difficilement lisible. Au-deçà, elle s'affaiblit ou devient négative (Tableau 6).

5°- Autres facteurs.

L'emploi de verrerie siliconée est d'une grande importance pendant la préparation et la conservation de la suspension plaquettaire. Par contre, les plaques de l'agitateur de KLINE ont avantage à ne pas être siliconées pour permettre à la goutte de s'étaler sur le verre et ainsi de subir les mouvements de l'agitateur.

II. ETUDE DES CARACTERES DE LA SUBSTANCE ANTI-PLAQUETTAIRE -

1°- Thermostabilité. La substance antiplaquettaire décelée par cette technique est thermostable ; elle résiste au chauffage de 30 minutes à 56° C. Elle est affaiblie par un chauffage de 6 heures et détruite après 4 heures à 56° C. De même, un chauffage de 1 heure à 60° C ou de 10 minutes à 70° C l'affaiblit alors qu'un chauffage de 4 h. à 60° C ou de 30 minutes à 70°C la détruit (tab.7).

2°- Optimum thermique. Les substances thrombo-agglutinantes décelées par cette méthode sont nettement plus actives à 37° C qu'à 18° C ou à 4° C (Tableau 8). Pour cette étude, les différents ingrédients de la réaction, ainsi que la verrerie, ont été préalablement portés à la température voulue.

3°- Optimum de pH. La réaction n'est observée que dans une gamme de pH très étroite comprise entre 7 et 7,5 Dans les pH acides, les sérums contrôlés provoquent de fausses réactions positives (Tableau 9).

4°- Optimum d'ionisation. En hypertonie, à partir de 12 gr. pr 1 000 de Cl Na la réaction devient faussement positive avec les sérums de contrôle ; les plaquettes forment alors des amas déchiquetés qui n'ont rien de comparable avec les agglutinations arrondies et homogènes observées avec les thrombo-agglutinines. En hypotonie, à partir de 4 gr pour 1000 de NaCl dans le milieu de dilution de fausses réactions positives sont également observées (Tableau 10).

5°- Influence du milieu de dilution et du complément. Le titre obtenu en eau physiologique ou en sérum humain normal inactivé ou en sérum additionné d'albumine humaine au 1/5 de son volume est identique (Tableau 11).

Par contre, quand on introduit dans la réaction une quantité suffisante de sérum frais on obtient un effet inhibiteur. En effet : on observe avec les thrombo-agglutinines immunes le même phénomène qu'avec les leuco-agglutinines.). Il existe dans le sérum normal frais une substance inhibitrice de l'agglutination. Cette substance a pu, pour les leuco-agglutinines, être identifiée à l'un ou à plusieurs des composants du complément (COLOMBANI et DAUSSET 22). On verra, dans les tableaux (12, 12 A) que la réaction est complètement inhibée quand tous les ingrédients (sérums thrombo-agglutinants, milieu de dilution, milieu de suspension plaquettaire) sont frais, qu'elle l'est moins quand la quantité de sérum diminue et qu'elle est à son maximum quand tous les sérums sont inactivés ou remplacés par de l'eau physiologique. L'influence du complément a pu être étudiée plus en détail.

L'optimum est obtenu quand 1/12 du liquide de suspension, représentant la réaction finale, contient une faible quantité de sérum humain frais. Quand la quantité de sérum frais représente 1/2 de la réaction finale, la thrombo-agglutination devient négative.

6°- Effet de zone. Un effet de zone peut être observé dans deux circonstances :

a) avec des quantités décroissantes de complément, quand il existe dans les premières dilutions une forte quantité de sérum frais et que celle-ci diminue ensuite au fur et à mesure des dilutions. En effet (Tableau 13) une prozone apparaît chaque fois que le sérum est utilisé frais et dilué soit en saline, tamponné, soit en sérum inactivé, et elle est d'autant plus marquée que la suspension plaquettaire est elle-même constituée de sérum frais.

Il est probable que ce premier effet de zone est en rapport avec une lyse partielle des plaquettes due à la présence du complément. Il n'est pas rare d'observer alors que les plaquettes prennent un aspect pâle et perdent leur réfringence.

b) Sans complément avec certains sérums même après inactivation, la réaction est négative ou faible dans les premières dilutions. Elle devient nettement positive aux dilutions du 1/4 et parfois 1/8 pour devenir négative. Le mécanisme de ce dernier effet de zone n'est pas clair. Trois hypothèses peuvent être soulevées :

1) Le rapport antigène-anticorps n'est pas à son optimum dans les premières dilutions. Il pourrait s'agir d'un excès d'anticorps. Néanmoins, on ne comprend pas pourquoi les anticorps apparemment les plus faibles (à en juger par le titre) provoquent très fréquemment l'apparition d'une zone.

2) Un mélange d'anticorps complets et incomplets pourrait rendre compte de l'effet de zone. Les anticorps incomplets, plus avides que les anticorps complets, se fixeraient les premiers sur les antigènes ne permettant plus l'action des anticorps agglutinants. Mais la sensibilisation des plaquettes dans les premières dilutions n'a pas été prouvée : elles consomment l'antiglobuline mise à leur contact après 8 lavages.

3) Malgré l'absence thermique de complément dans la réaction (sérum inactivé et plaquettes lavées), il faut peut-être évoquer une troisième possibilité : l'antagonisme lysine-agglutinine comme au paragraphe précédent (a). En effet, on sait que l'atmosphère plaquettaire est un reflet des constituants plasmatiques et il est probable, quoique non prouvé, qu'elle contient également du complément. Dans les premières dilutions la lysine suffisamment puissante pour agir grâce au complément présent dans l'atmosphère plaquettaire et cette lyse partielle empêcherait l'agglutination.

7°- Fractionnement du sérum. Les sérums ont été fractionnés selon la méthode de DUBERT et Coll.[123] et la substance thrombo-agglutinante a été régulièrement trouvée dans la fraction gamma globulinique, néanmoins à un titre moindre que dans le sérum non fractionné, aucune globuline n'a été trouvée aussi bien dans la L_1 et L_2 fraction que dans les albumines (Tableau 14).

8°- Autres méthodes de détection de ces substances anti-plaquettaires.

a) La lyse a été étudiée entre lame et lamelle. L'action directe du sérum frais ou recomplémenté sur certaines variétés de plaquettes entraîne l'apparition de signes de dégénérescence, puis la disparition plus ou moins complète des plaquettes.

b) La précipitation. Les sérums thrombo-agglutinants se sont montrés incapables de provoquer la précipitation d'un extrait plaquettaire, que les plaquettes aient été détruites par ultra-sons ou par congélation -décongélations successives (Dr SELIGMANN[124]).

c) La fixation du complément. Par contre, la thrombo- agrégation et la réaction de fixation du complément provoquent des réactions sensiblement parallèles (Tableau 15). Il apparaît que la fixation du complément est moins sensible que la thrombo-agglutination, ne décelant que les substances anti-plaquettaires les plus puissantes (Dr SELIGMANN[125]).

d) Les tests de COOMBS indirects.

1- pratiqués par agglutination des plaquettes sensibilisées par la substance antiplaquettaire. Cette réaction n'a jamais entre nos mains donné de résultats satisfaisants.

2- pratiqués par la consommation de l'antiglobuline. Chaque fois qu'il existe une thrombo-agglutinine immune puissante, on observe une consommation de l'anti-globuline. Ces deux réactions semblent déceler la même substance tout au moins dans les cas où nous l'avons recherchée, puisque le titre est apparu être sensiblement le même avec les deux techniques (Tableau 16).

3- pratiqués par l'agglutination mixte par l'antiglobuline des plaquettes sensibilisées et d'hématies recouvertes d'anticorps anti-D incomplets. Cette étude a été faite en collaboration avec R.R.A. COOMBS et D. CHALMERS et DAUSSET (126) une corrélation étroite entre la thrombo-agglutination et l'agglutination mixte par l'antiglobuline a été trouvée.

e) Les tests d'inhibition des fonctions plaquettaires.

THROMBELASTOGRAPHIE. Cette étude a été faite en collaboration avec SAMAMA, LEROUX, PROST, et MARCHAL (127). Il a été observé que les sérums thrombo-agglutinants inactivés et passés sur SO_4Ba mélangés à 37° C en présence de C' avec un plasma riche en plaquettes normales provoquent une nette diminution de l'amplitude (constante a) du thrombélastogramme (figure 1).

9°- Etude de la spécificité.

a) Spécificité selon la variété de plaquettes.

1- Dans tous les cas où cette épreuve a été tentée, le sérum des malades possédant des thromboagglutinines est resté inactif sur leurs propres plaquettes

2- Les substances thrombo-agglutinantes ont été testées contre un certain nombre de variétés de plaquettes de groupe ABO compatible. Certains sérums se sont montrés capables d'agglutiner toutes les variétés testées, d'autres au contraire n'agglutinaient qu'un nombre plus ou moins grand de variétés (Tableau 17).

Nous avons tenté de trouver des identités entre différents sérums agglutinants en dehors des sérums agglutinants toutes les variétés de plaquettes testées. Nous n'avons pas non plus trouvé deux sérums complémentaires, c'est-à-dire provoquant des réactions systématiquement opposées.

De même, nous avons recherché vainement deux variétés de plaquettes réagissant d'une manière identique ou systématiquement opposée avec tous les sérums thrombo-agglutinants dont nous disposons.

b) Spécificité selon les différents éléments du sang.

1- Corrélation avec les substances anti-hématies. Aucune corrélation entre les substances anti-plaquettaires et anti-hématies n'a été trouvée.

- Malgré que la présence de l'antigène D ait été démontrée sur des plaquettes des sangs Rh+ (D+) les sérums qui possèdent des anticorps anti-D par exemple sont incapables par notre technique d'agglutiner les plaquettes. Il en est sans doute de même pour les autres anticorps immuns anti-érythrocytaires.

- Inversement, les sérums qui possèdent les thromboagglutinines immunes sont incapables, en l'absence d'un anticorps spécifique anti-érythrocytaire, d'agglutiner les hématies quels que soient les antigènes dont elles sont pourvues. Des absorptions faites à 37° C sur hématies provenant d'un sang défibriné, c'est-à-dire dépourvu de plaquettes (5 passages successifs) n'ont pas altéré le titre de la thrombo-agglutinine.(

2- Corrélation avec les substances anti-leucocytes.

La corrélation entre les substances anti-plaquettaires et anti-leucocytaires décelées à 37° C est au contraire très étroite.Plusieurs faits doivent être soulignés :

- Les substances anti-plaquettaires sont le plus souvent décelées dans les mêmes sérums que les substances anti-leucocytaires, quoique les substances anti-leucocytaires soient plus fréquentes que les substances antiplaquettaires (Tableau 17).

- L'identité ou la non identité entre les deux substances devait donc être étudiée.

= Ce problème a été abordé, tout d'abord par l'étude parallèle des réactions de leuco et de thrombo-agglutination des plaquettes et des leucocytes d'un même sang provenant de donneurs normaux ("panel"). Dans la majorité des cas, un parallélisme a été obtenu entre les réactions leucocytaires et plaquettaires quoique le titre soit toujours plus bas sur plaquettes que sur leucocytes. Avec les sérums puissants, les réactions sont positives à la fois sur toutes les variétés de leucocytes et de plaquettes testés. Par ailleurs, le sérum Cr qui nous a servi pour définir le système MAC a donné des réactions identiques sur plaquettes et sur leucocytes. L'antigène MAC semble donc présent sur les plaquettes humaines chez 50 à 60 % des individus sans relation familiale dans la population française. Cependant, il y a de nombreux sérums anti-leucocytaires faibles qui provoquent l'agglutination des leucocytes sans provoquer l'agglutination des plaquettes. Il est vraisemblable que la sensibilité du test plaquettaire est moindre et que l'on ne parvient pas à déceler une action anti-plaquettaire.

= Le problème de l'identité des deux substances a été également abordé par des épreuves d'absorption croisée. Des sérums thrombo et leuco-agglutinants ont été absorbés au cours des deux expériences sur un "pool" de plaquettes et de leucocytes provenant d'individus normaux etisolés à partir de la crème obtenue sur les séparateurs centrifuges du CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE (MAUPIN et Coll.120). Cinq absorptions successives ont été pratiquées : 1 ml de sérum absorbé a été mis en contact avec 34 milliards de plaquettes ou de 1.320.000 leucocytes. La première absorption a été faite pendant 30 minutes à 37° C puis 12 heures à 4°C. Les absorptions suivantes ont été faites par contact de 1h.30 à 37° C. Après chaque absorption, les culots ont été élués en ajoutant au culot de plaquettes ou de leucocytes lavés trois fois, une quantité d'eau physiologique tamponnée égale au 1/5 du sérum absorbé. Le mélange a été chauffé 15 minutes à 56° C, centrifugé rapide-

ment à chaud, l'éluat est décanté. Les eaux de lavage ont été testées en même temps que les différents absorbats et éluats sur des plaquettes et leucocytes normaux incompatibles. Les résultats de la première expérience sont résumés dans les Tableaux 18 et 19 . Ils montrent que, pour le sérum puissant Mo (Tableau 18), cinq absorptions sur leucocytes ont été nécessaires pour absorber totalement l'anticorps leucocytaire alors que deux absorptions sur plaquettes suffisent pour absorber l'anticorps anti-plaquettaire. Cette même différence se retrouve pour l'absorption de l'anti-plaquettes sur leucocytes et de l'anti-leucocytes sur plaquettes. Les éluats correspondent aux absorptions mais un titre d'au moins 1/16 de l'anticorps anti-leucocytaire et d'au moins 1/4 de l'anti-corps antiplaquettaire est nécessaire pour qu'une élution soit possible. Avec le sérum faible Dr (Tableau 19), une seule absorption a suffi pour absorber les substances anti-plaquettaires et antileucocytaires, seuls les éluats de plaquettes ont été positifs.

Les résultats de la deuxième expérience sont résumés sur les figures 5 et 6 . On voit que, aussi bien pour le sérum Dr que pour le sérum Mo, le passage sur plaquettes a permis l'absorption des deux substances anti-plaquettaires mais aussi anti-leucocytaires. Ces deux substances sont restituées au cours de l'élution. Par contre, le passage sur leucocytes n'a permis qu'une absorption partielle des anticorps. La partie absorbée est restituée au cours de l'élution. Il ressort de ces deux séries d'expériences qu'il est possible d'absorber les deux substances à la fois sur leucocytes et sur plaquettes, mais moins facilement sur leucocytes que sur plaquettes.

Il est très probable que cette différence de comportement des leucocytes et des plaquettes peut s'expliquer plus par des différences quantitatives que qualitatives. D'une part, la surface d'absorption offerte par les plaquettes est sans doute plus large. Par ailleurs, les leucocytes sont certainement plus fragiles, plus altérés que les plaquettes par les manipulations qui précèdent l'absorption.

Il n'en ressort pas moins que ces épreuves ne permettent pas de trouver des différences de spécificité et sont donc en faveur d'une identité des deux substances.

Des épreuves analogues ont été faites avec le sérum Du sur des plaquettes et des leucocytes provenant d'un sujet atteint de leucémie myéloïde. Les résultats obtenus (Figure n° 7) diffèrent des précédents. En effet : si les plaquettes absorbent comme précédemment à la fois l'anti-plaquettes, pourtant de titre plus faible, d'après cette épreuve il semblerait donc qu'il existe bien deux substances au moins dont l'une a une activité à la fois anti-plaquettes et leucocytes et l'autre antiplaquettes seulement. Ces conclusions ne sont pas apparemment conciliables avec celles des épreuves précédentes et tendraient à prouver qu'il existe des antigènes spécifiques plaquettaires et d'autres spécifiquement leucocytaires.

Cependant, on sait que les leucocytes leucémiques sont des éléments immatures sur lesquels manquent certains antigènes (SELIGMANN [illegible]). Il est possible que les leucocytes du malade sur lequel l'absorption a été faite possèdent un des antigènes en commun avec les plaquettes mais ne possèdent pas un autre antigène qui, néanmoins, était présent sur les plaquettes correspondantes : celles-ci ayant un degré normal de maturité.

Une autre expérience faite avec le sérum Cr (anti-MAC) est encore plus difficile à interpréter (figure n° 8) car les leucocytes provenant du même malade atteint de leucémie myéloïde chronique n'étaient pas agglutinés par ce sérum qui, pourtant, agglutine 50 à 60 % des variétés de leucocytes testés. Ici encore, les leucocytes leucémiques n'ont pas absorbé l'anti-plaquettes.

10°- <u>Corrélation avec les autres variétés de substances antiplaquettaires</u>.

a) Les substances anti-plaquettes décelées par consommation de l'antiglobuline chez les polytransfusés.

La thrombo-agglutination et la consommation de l'antiglobuline ont été pratiquées en parallèle à l'aide des mêmes variétés de plaquettes normales, sur des malades polytransfusés ou sur des sérums de malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique.

On trouve chez ces malades des substances provoquant la consommation de l'antiglobuline sans toutefois provoquer l'agglutination. Il existe donc des substances antiplaquettaires de constitution gamma-globulinique qui se fixent sur les plaquettes sans que cette fixation se traduise par une agglutination. Ces substances sont rencontrées essentiellement chez les malades atteints de purpura thrombopénique idiopathique aigu ou chronique même en l'absence d'antécédents de transfusion ou de grossesse, Ta.1.21 mais aussi sans doute chez des malades polytransfusés.

b) Les thrombo-agglutinines froides actives à 4° C. Il ne semble exister aucune corrélation entre cette activité de substances anti-plaquettaires et les thrombo-agglutinines actives à 37° C. On aura donc soin dans le cas où il existe une thrombo-agglutinine active à froid, de chauffer à 37° C la verrerie, le sérum et la suspension plaquettaire avant de mettre en contact les divers réactifs. La thrombo-agglutinine froide ne pourra ainsi se manifester.

c) Les thrombo-agglutinines froides actives à 18° C sont rares et n'ont jamais été rencontrées dans les mêmes sérums que les thrombo-agglutinines chaudes. Elles peuvent constituer, comme les thrombo-agglutinines froides, une cause d'erreur dans la recherche des thrombo-agglutinines chaudes.

11°- Corrélation avec la clinique.

a) Sérums normaux. Aucun des 252 sérums normaux que nous avons examinés ne contenait de thrombo-agglutinines chaudes. Nous n'avons examiné qu'un nombre restreint de sérums de femmes multipares mais il est probable que, comme pour les leuco-agglutinines, des thrombo-agglutinines seront également découvertes dans ces sérums.

b) Sérums pathologiques. Nous avons étudié un total de 1633 sérums de malades divers. Nous en avons trouvé 87 positifs. Il ne semble pas y avoir de relation entre la positivité et le nombre des plaquettes. Purpuras thrombopéniques idiopathiques ont été étudiés. Seul un résultat positif a été enregistré. Par contre, le rôle des transfusions dans l'apparition des thrombo-agglutinines actives à 37° C apparaît prépondérant. En effet, tous les sérums qui possédaient cette substance provenaient de malades ayant reçu de nombreuses transfusions (Tableau 20). Sur un total de 641 malades transfusés (c'est-à-dire ayant reçu au moins une transfusion) étudiés consécutivement, on trouve 79 thrombo-agglutinines soit 12,32 %. Mai si l'on isole les malades ayant reçu de 101 à 200 transfusions, ce pourcentage passe à 47,36 %. Sur 87 malades, on compte 61 femmes et 26 hommes. Il y a donc une nette prédominance féminine, peut-être due aux immunisations par grossesse (7 enfants, 17 femmes ayant eu des grossesses et 25 dont on ne connaît pas l'histoire obstétricale. Dans deux cas, des thrombo-agglutinines sont survenues au cours de chorion-épithélioma et des agglutinines étaient actives contre les thrombocytes du mari. Il apparaît qu'il existe un rapport étroit entre les thrombo- et les leuco-agglutinines. En effet dans tous les cas à côté des thrombo-agglutinines que nous avons détectées jusqu'à ce jour, il existait également des leuco-agglutinines.Mais les leuco-agglutinines sont plus fréquemment détectées que les thrombo-agglutinines puisqu'on en observe environ 1/4 de plus.Dans 46 sérums, en effet, il existait une leuco-agglutinine, faible il est vrai, sans thrombo-agglutinine.Cette différence peut tenir soit à une antigénicité plus grande des leucocytes, soit à une sensibilité moindre de la technique de détection des thrombo-agglutinines.

c) Chocs transfusionnels. Comme pour les leuco-anticorps (130), il est probable qu'un grand nombre de chocs transfusionnels sont dus au conflit entre les substances sériques anti-plaquettaires et les plaquettes transfusées.

Nous avons étudié un cas caractéristique. Chez une malade qui possédait des substances thrombo- et leuco-agglutinantes de titre élevé (1/512) et qui présentait à chaque transfusion des chocs violents, nous avons injecté successivement 150 ml de plasma dépourvu de plaquettes, puis 2 h. plus tard 50 ml du même plasma contenant cette fois les plaquettes correspondantes. Un violent frisson avec élévation de la température est apparu dès la fin de cette deuxième injection (130).

VII ème CHAPITRE.

D I S C U S S I O N

D I S C U S S I O N

La nature des substances anti-plaquettaires que nous avons décelées par la technique que nous proposons demande à être discutée.

i) Ce sont probablement des anticorps.

Leur nature d'anticorps est très probable. En faveur de cette hypothèse on peut retenir avant tout leur spécificité pour les plaquettes humaines. Par ailleurs ces substances sont thermostables et se trouvent dans la fraction gamma-globu--linique du sérum.

2) Ce sont des anticorps immuns dont elles possèdent les caractères. Elles n'existent pas dans le sérum humain normal mais apparaissent après des stimulation (transfusions et sans doute grossesses). Elles ont un optimum d'action à 37°C.

3) Ce sont des iso-anticorps car elles sont inactives sur les propre plaquettes des malades mais actives sur certains variétés de plaquettes. Dans ce cas quel est l'antigène plaquettaire (ou présent à la surface des plaquettes) contre lequel cet antcorps est dirigé?

1) On peut se demander si cet antigène ne serait pas le fibrinogène dont on connait la présence sur et probable--ment dans les plaquettes . Dans ces cas on devrait supposer qu'il existe des groupes de fibrinogène, ce qui n'est nullement démontré. On peut trouver un argument contre l'hypothèse d'un anti-fibrinogène dans la reduction de l'amplitude (a) du tracé thrombo-élastographique obtenu par coagulation d'un plasma riche en plaquettes en présence du sérum thrombo-agglutinant qui n'est plus observé en l'absence de plaquettes. L'action ne se manifeste donc pas sur le fibrinogène plasmatique.

2) Il est plus logique de penser que les anticorps sont dirigés contre des substances spécifiques de groupe qui foont partie intégrante de la substance plaquettaire, et qui ne sont pas par conséquent absorbés à leur surface. On peut donc affirm--er des maitenant qu'il existe des groupes plaquettattaire.

indépendant de ceux des erythrocytes . Des etudes ultérieures sont necessaires pour connaître les rapports de ces groupes plaquettaires avec les groupes leucocytaires également indépend--ants de ceux des érythrocytes. Nos premières constations semblent montrer qu'il y a des antigènes communs aux plaquettes et aux leucocytes. Par exemple l'anti'MAC décrit dans les leucocytes existe également dans les plaquettes. De même que pour les leucocytes il ne semble pas exister un antigène nettement plus antigènique les autres et d'une fréquence telle qu'il donne naissance à des anticorps bien définis plus fréquemment rencont--rés que les autres . On arrive pour les plaquettes ,à penser de même que pour les leucocytes ,qu'elles sont porteuses ,d'une grande quantité d'antigène,d'antigènucité voisine et de fréquence siffisamment grande pour qu'une sensibilisation faite à l'aide de multiples variétés de plaquettes aboutisse à l'apparition d'anticorps actifs sur la plupart des variétés des plaquettes testées,à l'exception ,bien entendu des propres plaquettes du malades. Il est vraisemblable que même si on utilisait pour sensibiliser un individu le sang d'un seul donneur on obtien--drait un résultats voisin: les divers antigènes présent à la surface de cette seule variété de plaquettes utilisées étant suffisant pour provoquer une sensibilisation contre beaucoup d'entre eux,absents chez le receveur.

En ce qui concerne les anticorps ,les analogie ne sont pas moins grandes. La même diversité des anticorps ,dont aucun n'apparît semblable ou complémentaire avec un autre ,est observée dans les deux lignées.

En fin l'analogie entre les anticorps anti-leucocytes et plaquettaires peut être poussée plus loin; même système inhibiteur thermolabile absorption croisée sur des "pool" de leucocyte et de plaquettes normaux . On est donc tenté de penser que les thrombo-agglutinines et leuco-agglutinines ne forment qu'une seule et même substance. Néanmoins des différences sont notées:

a) le phénomène de zone observée avec sérum inactivés est beaucoup plus fréquent avec les thrombo qu'avec les leuco-agglutinines.

b) l'inhibition par le complément est obtenue avec une dose beaucoup plus faible de complément.

c) la dissociation des deux substances a été possible par l'absorption croisée sur les leucocytes et les plaquettes d'un individu atteint de leucémie myloïde chronique (figure 7 & 8) . Mais cette dissociation peut être due :

i) à ce que les leucocytes utilisés, considérés comme des leucocytes normaux ne possédaient pas l'antigène plaquettaire contre lequel existait un anticorps dans le sérum.

é) ou bien à ce que les leucocytes leucémiques immatures n'avaient dévelop é qu'un des deux (au moins deux) antigènescontre lesquels des anticorps existaient dans le sérum testé. Nous ne pouvons en effet qu'être frappés par le fait que les trois expériences d'absorption que nous avons pratiquées avec des myélocytes leucémiques ont toutes les trois conduit à la déduction que ces cellules étaient dépourvues d'un antigène présent sur les plaquettes correspondantes. Ainsi la séparation par absorption sur leucocytes leucémiques ne signifie pas forcément que les thrombo et les leuco-anticorps sont des substances distinctes. Il peut s'agir d'une différence de développement de certains antigènes sur des éléments leucocytaires immatures et sur des éléments plaquettaires apparemment normaux.

L'existence des iso-anticorps anti-plaquettaires a déjà été publiée par STEFANINI et COLL (132) ainsi que par HARRINGTON et Coll. (133) qui ont même décrit des groupes et des types plaquettaires. De même WIEGER, JAGER et VAN LOGHEM (134) ont ils trouvé des tests de COOMBS plaquettaires indirects plus fréquemment positifs chez les polytransfusés;ANDRE , DREYFUS, et SALMON (135) ,(136) ont -ils rencontrés des substances anti-plaquettaires accompagnant fréquemment les substances anti-leucocytaires dans les sérums de malades ayant reçus de multiple transfusions.

Néanmoins les techniques utilisées dans ces recherches préliminaires étaient imparfaites et ne permettaient pas toujours la répétition exacte des résultats car elle n'éliminaient pas avec certitude les fausses réactions positives.

La nouvelle technique nous avons développée est une modification de la technique d'agglutination par agitation

circulaire décrite par DAUSSET et MALINVAUD (13?). L'élimination de la cause d'erreur principale ,due à la thrombo-agrégation, est obtenue par le chauffage qui probablement détruit certains facteurs de la coagulation présents dans l'atmosphère plaquett--aire .DAUSSET et COLIN (139) .

La détection régulière des thrombo-agglutinines immunes peut avoir d'importantes conséquences sur le plan pratique. La connaissance des groupes plaquettaires n'est pas négligeable en pratique transfusionnelle et en pathologie.

Ils peuvent influencer la survie des plaquettes transfusées chez un receveur sensibilisé. Il est probable , quoique nous n'ayons pas encore étudié ce point que les plaquettes compatibles survivent normalement dans l'organisme du receveur (3 à 5 jours) alors que les plaquettes incompatibles sont immédiatement éliminées. On sait que l'effet hémostatique des transfusions chez les thrombopéniques s'amenuise au fur et à mesure qu'elles sont répétées . Ceci est dû sans doute à ~~xxxxxxxxxxxx~~ l'apparition des iso-anticorps immuns antiplaquet-taires.

Ils peuvent être responsables de certains chocs transfusionnels. Le conflit antigène-anti-corps provoqué l'apparition de frisson. D'après BRITTINGHAM (cité par HARRINGTON) (137) les plaquettes isolées provoqueraient des chocs transfus--ionnels moins fréquemment et de moindre intensité que l'injection du "buffy coat" .Ce qui est une bonne corrélation avec nos résultats :Sensibilisation plus tardive et moins intense contre les plaquettes que contre les leucocytes.

En fin la connaissance des groupes plaquettaires permettra d'expliquer le mécanisme de certains purpura thrombo--péniques du nouveau-né dont un certain nombre ont déjà été signalés dans la literature sans qu'une etude serologique satis--faisante, par manque de techniques adéquates ait été faite.

VIIIème CHAPITRE .

C O N C L U S I O N

R E S U M E

1°- Il est décrit une technique de recherche des substances sériques, capable de provoquer à 37° C l'agglutination plaquettaire. Il s'agit d'une modification de la technique d'agglutination par agitation circulaire de DAUSSET et MALINVAUD[140]. La modification essentielle consiste à chauffer à 56° C la suspension de plaquettes lavées. Il est supposé que ce chauffage agit par destruction des facteurs de la coagulation, présents dans l'atmosphère plaquettaire.

2°- Des thrombo-agglutinines actives à 37° C ont été rencontrées dans 87 sérums provenant de l'étude de 1633 sérums pathologiques. Le rôle des transfusions est prouvé par le fait que la fréquence relative croît avec le nombre des transfusions, passant de 3,63 % chez les malades ayant reçu de 1 à 3 transfusions, à 47,36 % chez ceux qui ont reçu de 101 à 200 transfusions. Deux malades ont développé des thrombo-agglutinines au cours d'un chorio-épithélioma. De même le rôle des grossesses est probable puisqu'on note une nette prédominance féminine (70,11 %) chez les porteurs de thrombo-agglutinines.

3°- Les caractères sérologiques de ces thrombo-agglutinines sont les suivants :

- Elles ont un optimum d'action à 37° C, sont actives au voisinage de pH et de l'ionisation physiologique.
- Elles sont inhibées par un facteur sérique thermolabile qui est probablement le complément (système inhibiteur identique à celui des leuco-agglutinines).
- Elles sont présentes dans les gamma-globulines.

- Elles peuvent également provoquer la lyse, la fixation du complément.
- Elles peuvent être décelées encore par réaction de consommation de l'antiglobuline, par le test mixte d'agglutination, par l'antiglobuline ou par la thrombo-élastographie.
- Elles n'agissent pas sur les propres plaquettes du donneur et agissent sur certaines variétés de plaquettes.
- Elles sont sans rapport avec les substances anti-érythrocytaires,
  avec les substances anti-plaquettaires,
  avec les thrombo-agglutinines froides,

  décelées dans les sérums de purpura thrombopénique non transfusés et sans antécédents de grossesse.
- Leurs rapports avec les leuco-agglutinines sont étroits : ils apparaissent le plus souvent chez les mêmes malades.
- Leur identité est probable dans de nombreux cas.

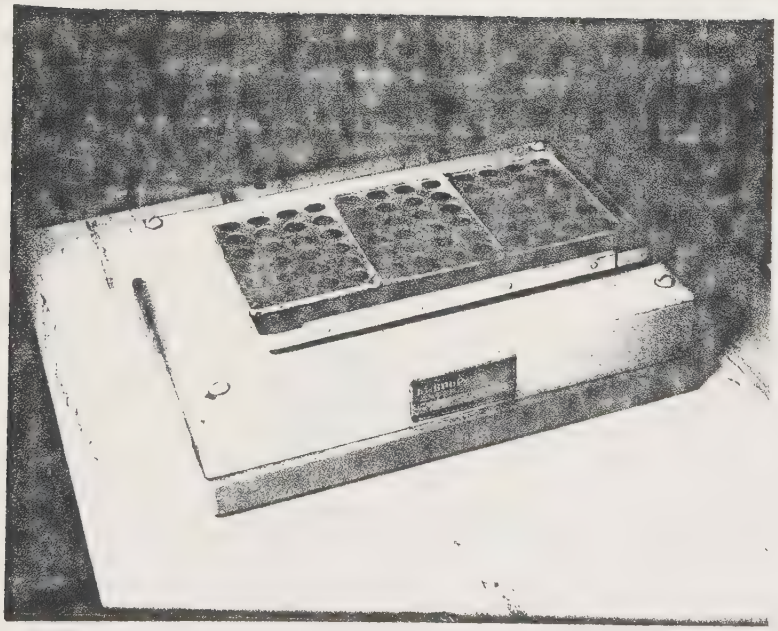
4°- Ce sont, vraisemblablement, des iso-anticorps immuns d'origine transfusionnelle (ou, éventuellement, d'origine gravidique).

- Elles permettront de définir des groupes plaquettaires qui sont indépendants des groupes érythrocytaires.
- Elles sont responsables de certains chocs transfusionnels et, sans doute, de certains purpuras thrombopéniques du nouveau-né.

IX ème CHAPITRE

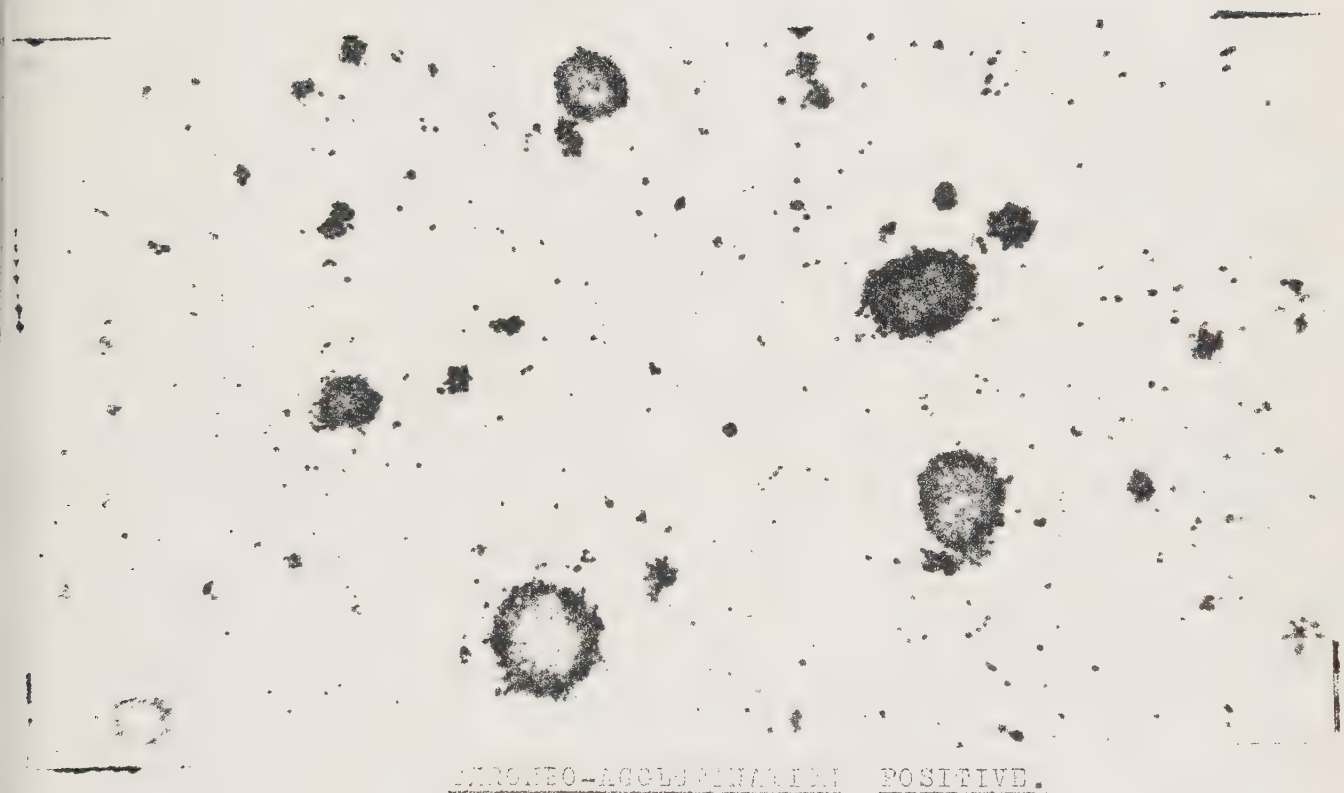
LES FIGURES.

Figure No. 1.



. AGITATEUR.

Figure No. 4.



[illegible]-AGGLUTINATION POSITIVE.

Figure No. 3.

THROMBO-AGGLUTINATION

(NEGATIVE.)

Figure N°.4 p.38.

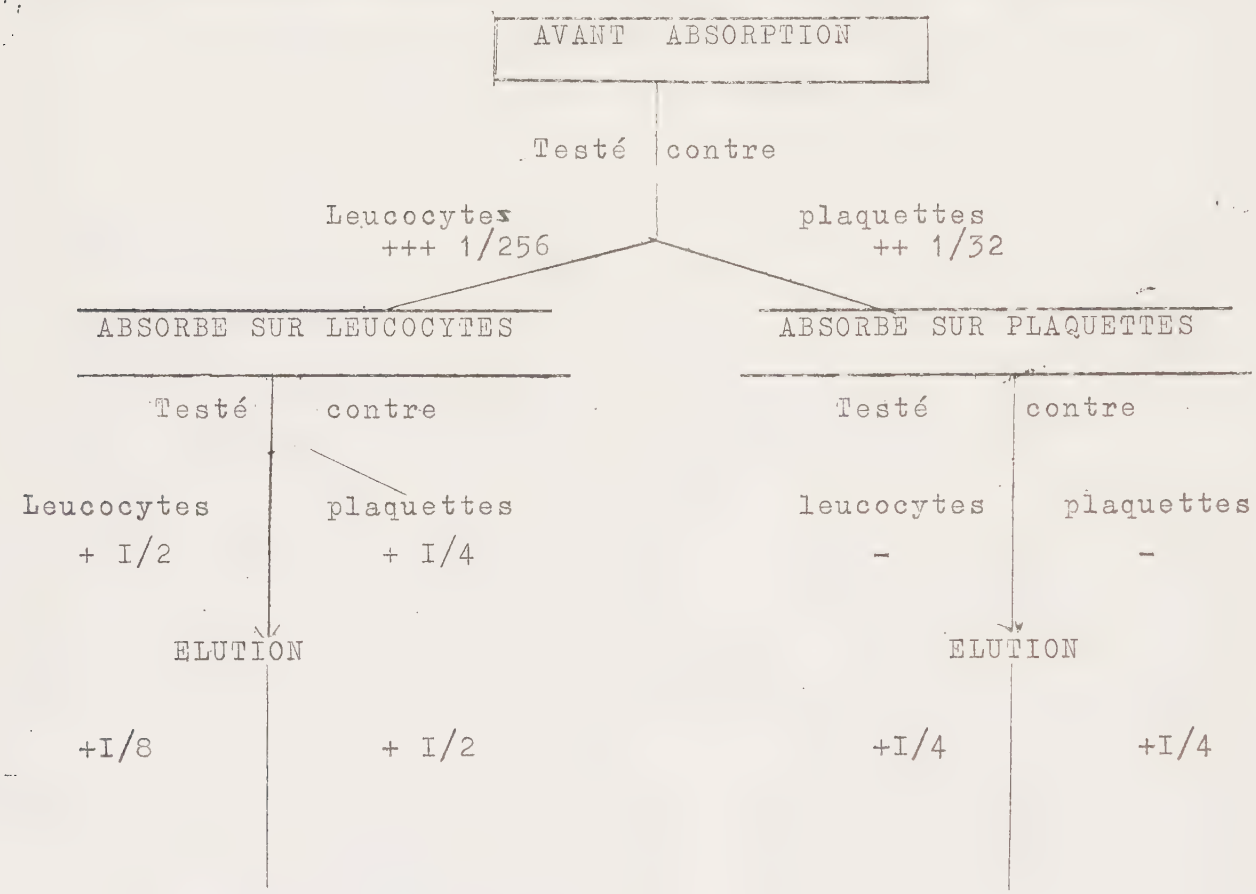
THROMBO-ELASTOGRAMME.

En haut = Melange sérum normal + plasma riche en plaquettes normales.

En bas = Melange sérum pathologique (contenant une thrombo--agglutinine de titre elévé 1/512) + plasma riche en plaquettes normales.

FIG.5 Séries No 6,41 [illegible]

absorbé sur un pool de leucocytes de plaquettes normaux et testé contre des leucocytes et des plaquettes normaux provenant d'un même individu.



AVANT ABSORPTION

Testé contre

Leucocytes +++ 1/256

plaquettes ++ 1/32

ABSORBE SUR LEUCOCYTES

Testé contre

Leucocytes + I/2

plaquettes + I/4

ELUTION

+I/8

+ I/2

ABSORBE SUR PLAQUETTES

Testé contre

leucocytes -

plaquettes -

ELUTION

+I/4

+I/4

FIGURE NO. 6

SERUM Dr.

absorbé sur un pool de leucocytes et de plaquettes normaux et testé contree des leucocytes et des plaquettes normaux d'un même individu.

AVANT ABSORPTION

Testé contre

Leucocytes ++ 1/I6

Plaquettes ++ I/I6

ABSORBE sur LEUCOCYTES

Testé contre

Leucocytes +I/2

plaquettes + I/2

ELUTION

+ I/2

+ I/I

ABSORBE SUR PLAQUETTES

Testé contre

leucocytes -

plaquettes -

ELUTION

+ I/2

+I/2

absorbé sur un pool de leucocytes et de plaquettes normaux et testé contre des leucocytes et des plaquettes normaux provenant d'un même individu.

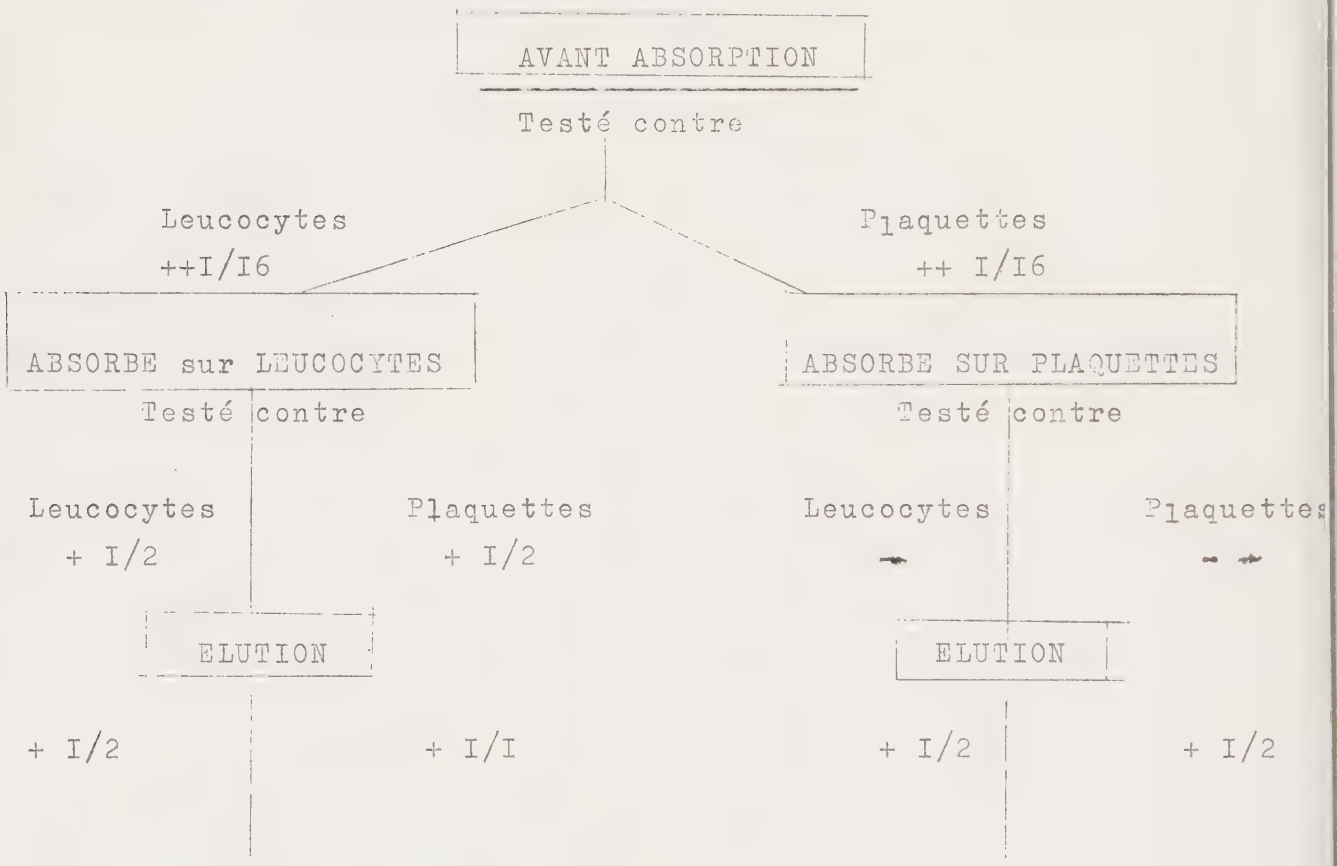


Figure No.8.

SERUM Cr (Anti-HAC)

absorbé sur des leucocytes et des plaquettes d'un malade atteint de leucémie myéloïde chronique et testé contre les mêmes leucocytes et les plaquettes.

AVANT ABSORPTION

Testé contre

Leucocytes	Plaquettes.
-	++ 1/16

ABSORBE SUR LEUCOCYTES		ABSORBE SUR PLAQUETTES	
Testé contre		Testé contre	
Leucocytes	Plaquettes	Leucocytes	Plaquettes
-	++ 1/8	-	-
ELUTION		ELUTION	
-	-	-	-

Existence d'au un anticorps anti-plaquettaire.

X ème CHAPITRE

LES TABLEAUX.

Tableau No.1. p;28.

Différence entre THROMBO-AGREGATION et THROMBO-AGGLUTINATION.

THROMBO-AGREGATION.	THROMBOAGGLUTINATION.
NON-IMMUNOLOGIQUE	IMMUNOLOGIQUE.
première stade de métamorphose visqueuse à cause de thrombine et les autres facteurs dialysables.	Réaction antigène-anticorps à cause de: A. Iso-anticorps B. Auto-anticorps?
INHIBITION PAR SO_4Ba	Pas d'inhibition par SO_4Ba

TABLEAU No. 2.n p; 31.

INFLUENCE DU NOMBRE DES LAVAGES DES PLAQUETTES DANS LA REACTION DE THROMBO-AGGLUTINATION A 37°C.

	DILUTIONS DU SERUM THROMBOAGGLUTINANTS.									
No; Lavages	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
0 lavages	+++	++	+	+	-	-	-	-	-	-
2 "	+++	++	++	++	+	-	-	-	-	-
4 "	++	++	+++	+	+	-	-	-	-	-
6 "	+++	++	++	+	-	-	-	-	-	-
8 "	+++	++	++	++	+	-	-	-	-	-
10 "	+++	++	++	+	-	-	-	-	-	-
12 "	+++	++	++	++	-	-	-	-	-	-

La lecture était d'autant plus aisée que les plaquettes étaient d'avantages lavées :agglutinants mieux formés est plus compacts.

Tableau [illegible]

INFLUENCE DU TEMPS DE CHAUFFAGE A 56° C
DE LA SUSPENSION PLAQUETTAIRE SUR L'AGGLUTINATION

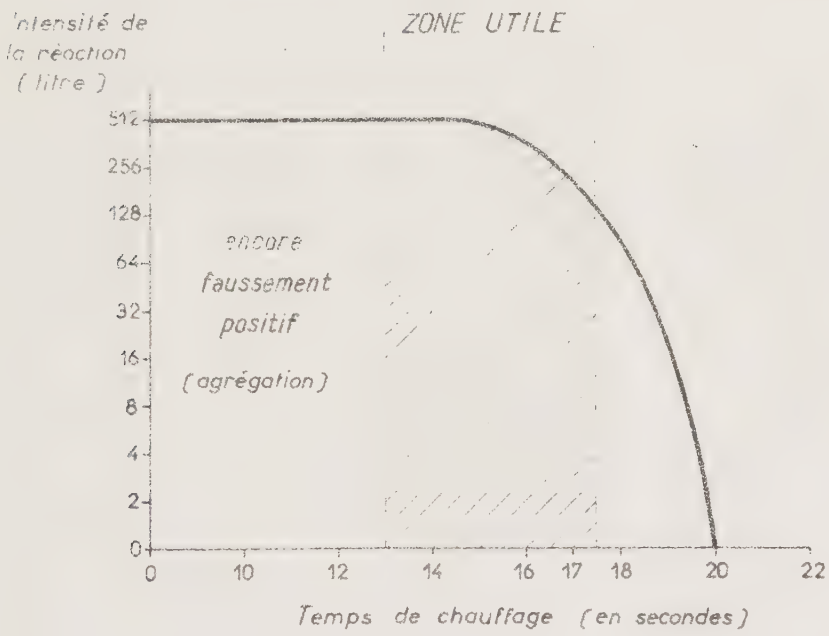


Tableau No.5.

INFLUENCE DE VITESSE D'AGITATION SUR LA REACTION DE THROMBO-AGGLUTINATION à 37°C
(Temps constant 30 minutes).

Rotations par Mins.		Dilutions de sérum thrombo-agglutinant. 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
1° sérum	80	++	++	++	++	+	(+)	-	-	-	-
	110	++++	+++	++++	++	++	+	+	-	-	-
2° sérum	80	++	++	++	+++	+	+	(±)	±	-	-
	110	++++	++++	++++	+++	++	+	+	+	+	-

Tableau no; 6.

INFLUENCE DU NOMBRE DES PLAQUETTES DANS LA REACTION DE THROMBO-AGGLUTINATION.

Nombre de plaquettes par mm3 dans la suspension		Dilutions du sérum									
		I/2	I/4	I/8	I/16	I/32	I/64	I/128	I/256	I/512	I/10
Sérum no.I.	900.000	++++	++++	++++	++	±	-	-	-	-	-
	800.000	++++	++++	++++	++++	+	±	-	-	-	-
	700.000	++++	+++	+	(+)	±	-	-	-	-	-
	500.000	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-
	300.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sérum no 2.	900.000	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	-	-
	800.000	++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-
	700.000	+	+	++	±	-	-	-	-	-	-
	500.000	-	(+)	++	-	-	-	-	-	-	-
	300.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau No.7

INFLUENCE DE CHAUFFAGE SUR LES THROMBO-AGGLUTININES (CHAUDES).

Temperature	Temps	Dilutions de sérum thrombo-agglutinant.									
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
56°C	30'	+++	+++	++	++	++	++	++	+	(+)	-
	Ih	+++	+++	++	++	++	+	++	-	-	-
	2h	+++	++	++	++	+	+	-	-	-	-
	4h	+++	++	++	+	+	-	-	-	-	-
	6hh	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	I4h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60°C	5'	+++	+++	++	++	++	++	+	(+)	-	-
	15'	+++	+++	++	++	++	++	+	-	-	-
	30'	+++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-
	Ih	++	++	(+)	-	-	-	-	-	-	-
	2h	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-
	4h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70°C	1'	+++	+++	++	++	+	-	-	-	-	-
	2'	+++	++	++	++	+	-	-	-	-	-
	5'	+++	++	++	+	-	-	-	-	-	-
	10'	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-
	30'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau no; 8. P;35.

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE SUR LA REACTION D'AGGLUTINATION PAR LES THROMBO-AGGLUTININES CHAUDES.

Temperature de la réaction.	Sérum normal	Sérum thromboagglutinants.	
		No.I	No;2.
4°C	-	+1/4	+1/4
18°C	-	+1/16	+1/16
37°C	-	+1/64	++1/512

Tableau no. 9

pH OPTIMUM DE LA REACTION DE THROMBO AGGLUTINATION A 37°C.

pH	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
4.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.0 6.6	Réactions faussement positives									
7.0	++	++	+++	++	(+)	-	-	-	-	-
7.4	++++	+++	++	++	++	+	+	+	-	-
7.6	++	+++	+++	++	++	++	++	+	-	-
8.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau no.IO p; 35 ;

INFLUENCE DE L'IONISATION * SUR LA REACTION DE THROMBO-AGGLUTINATION A 37°C

Concentration en NaCl pr;1ooo	Dilutions du sérum thromboagglutinants. 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/132	1/256	1/512	1/102
I6										
15										
14	FAUSSEMENT POSITIF									
13										
12	++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
11										
10	++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
9	++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-
8	++	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	+	-
7	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	±	-
6	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	-	-
5	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	-
4										
3										
2	FAUSSEMENT POSITIF									
1										
0										

*L'hypertonie a été obtenue en ajoutant aux sérums normaux et pathologiques du NaCl en quantité croissante. Les sérums étaient ensuite dilués dans un milieu salin tamponné ayant la même hypertonie.
L'hypotonie du sérum n'a pas été réalisée. Mais ceux-ci ont été dilués en milieu salin hypotonique.

Tableau no.II.

INFLUENCE DU MILIEU DE DILUTION SUR LA THROMBO-AGGLUTINATION A 37°C.

Milieu de dilution	Dilution du sérum thrombo-agglutinant: I/2	I/4	I/8	I/16	I/32	I/64	I/128	I/256	I/512
Le milieu salin tamponné à pH 7,2	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	±	-
Un sérum inactivé	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	(+)	-
Un sérum inactivé + le milieu	++++	++++	+++	+++	++	(+)	-	-	-

Tableau no. I2

ETUDE DU SYSTEME THERMOLABILE INHIBITEUR DE LA THROMBO AGGLUTINATION.

	Milieux de dilution	Suspension plaquettaire	Dilution du sérum thrombo-agglutinant 1/1	1/2	1/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/128	I/256	I/512	I/1024
[illegible]	en tampon pH 7,2	tampon pH 7,2	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	(+)	–	–	–
		sérum normal frais dilué au I/4	–	+	++	+++	++	+	±	–	–	–	–
		sérum normal [illegible] inactivé	+	+++	+++	+++	++	+	(+)	(+)	–	–	–
[illegible]	en sérum normal [illegible] frais	tampon pH 7,2	+	(+)	±	–	–	–	–	–	–	–	–
		normal frais	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		sérum normal inactivé	+	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
[illegible]	en sérum inactivé	tampon pH 7,2	+	+++	++	++	++	+	+	((+)	–	–	–
		sérum normal frais dilué au I/4	–	+	(+)	±	–	–	–	–	–	–	–
		sérum normal inactivé	+	+++	++	++	+++	+	+	±	–	–	–
[illegible]	en tampon pH 7,2	tampon pH 7,2	++++	++++	++++	++++	+++	++	+ +	+	+	–	–
		sérum normal frais	+	+	++	+ +	(+)	–	–	–	–	–	–
		sérum normal inactivé	+++	++++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	–	–
[illegible]	en sérum normal frais	tampon pH 7,2	+++	+	+	(+)	–	–	–	–	–	–	–
		sérum normal frais dilué au I/4	++	+	±	–	–	–	–	–	–	–	–

Tableau no.I2 (suite)

			I/I	I/2	I/4	I/3	I/I6	I/32	I/64	I/I28	I/256	I/512	I/I024
Sérum inacti -vé.	en sérum normal inactivé	tampon PH 7,2	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	(-)	-	-
		sérum normal frais	++	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-
		sérum normal inactivé	++++	++	++	+++	+	++	+	±	-	-	-

Tableau no.I3

ROLE DU COMPLEMENT DANS LA REACTION DE THROMBO-AGGLUTINATION.

	Dilution du sérum thrombo-agglutinant en sérum normal, inactivé, absorbé sur plaquettes normales.							
	I/I	I/2	I/4	I/8	I/I6	I/32	I/64	I/I28
Sans complément	+++	++++	++++	++	-	-	-	-
Avec du complément I/8 de sérum frais dans la réaction finale	+++	+++	++++	++	+	-	-	-
I/I5 de sérum frais dans la réaction finale	+++	+++	++++	++	+	-	-	-
I/I2 de sérum frais dans la réaction finale	+	+	++	+	-	-	-	-
I/9 de sérum frais dans la réaction finale	-	+	++	(+)	-	-	-	-
I/6 de sérum frais dans la réaction finale	-	+	+	+	-	-	-	-
I/3 de sérum frais dans la réaction finale	-	-	+	-	-	-	-	-
I/2 de sérum frais dans la réaction finale	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau no. 14.

FRACTIONNEMENT DES SERUMS POSSEDANT DES THROMBO-AGGLUTININES COMPLETES-CHAUDES.

	Sérum normal	Sérum Pathologiques No.I	No.2.
AVANT FRACTIONNEMENT	- -	+++	+++
APRES FRACTIONNEMENT			
GAMMA GLOBULIN	-	+++	+++
1 + 2 + Globulines	-	-	-
ALBUMINES	-	-	-

Tableau No.15. p;37.

COMPARAISON DE LA THROMBO-AGGLUTINATION ET LA FIXATION DU COMPLEMENT *
(M.SELIGMANN).

No.des Sérums	Thromboagglutination à 37°C Intensité en titre moyen	Fixation du Complement.
1	+64	pouvoir anti-C'
2	++128	+
3	+16	±
4	++32	+
5	+++128	+
6	+++256	+32
7	++64	+
Temoins	-	-

* Trois sérums possedant des thrombo-agglutinines froides ont également été testés. La fixation du complément est resté negative.

Tableau No.I6.

COMPARISON ENTRE LA THROMBO-AGGLUTINATION ET LA CONSOMMA-
-TION INDIRECTE DE L'ANTIGLOBULINE.

No.des Sérums	Thrombo-agglutination intensité et titre moyen	Consommation de l'antiglobuline chute du titre (nombre de dilutions géométriques).
1	++ 1/32	+ 5
2	++ 1/32	+ 4
3	++ 1/32	+ 3
4	++ 1/32	+ 4
5	+++ 1/64	+ 6
6	+++ 1/64	+ 5
7	++ 1/32	+ 6
8	++ 1/8	+ 4
99	+++ 1/64	+ 4½ (titre 1/16)
I0	++ 1/16	+ 3½
11	++ 1/16	+ 6

Comparaison du titre d'un sérum par les techniques.

	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Agglutin -ation	++++	++++	++++	+++	+++	++	-+	-
Consomm -ation de l'antiglunline	4½	5½	4½	4½	2½	½	-	-

[illegible]

SÉRUMS LEUCO ET THROMBO - AGGLUTINANTS

LEUCOCYTES ET PLAQUETTES [illegible]	Cr		Boi		Au		Cp		Lo		Ch		Du		Dr		Ver		Mo		Po		Lie		Ga		Th		Gu	
	leuco	plaq.	leuco.	plaq.	leuco.	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq	leuco	plaq
3	–	–	8	32	32	64	128	8	256	64	–	32	64	128	128	8	16	16	512	512	128	32	16	16	8	–	8	16	–	8
4	32	8	4	8	64	32	128	16	256	128	32	8	512	128	128	32	128	8	512	128	32	32	[illegible]	16	8	32	16	16	–	–
7	–	–	64	64	32	32	256	128	256	32	8	32	512	128	128	64	64	16	512	512	32	32	16	16	32	128	16	32	128	8
9	–	–	64	8	64	32	512	16	512	64	64	32	512	128	128	32	128	16	512	256	512	16	32	8	64	32	16	32	512	128
[illegible]	16	16	–	4	16	32	64	8	512	16	32	64	–	64	128	16	8	8	512	256	[illegible]	[illegible]	–	64	32	64	8	16	–	16
20	–	–	32	8	8	16	32	16	32	16	16	64	512	64	[illegible]	8	64	16	512	64	64	32	8	[illegible]	16	8	8	8	16	–
25	32	32	[illegible]	32	16	32	[illegible]	16	16	8	8	32	256	128	128	64	8	8	256	512	[illegible]	16	8	[illegible]	32	16	–	–	32	32
26	[illegible]	64	64	32	16	16	128	16	256	16	[illegible]	32	512	64	256	64	64	16	512	512	64	64	64	–	32	32	[illegible]	8	32	64
29	–	8	32	32	2	8	16	4	256	8	16	16	16	16	8	[illegible]	4	[illegible]	512	64	32	16	[illegible]	–	8	32	16	4	–	–
31	32	32	16	16	32	16	64	8	256	64	32	64	16	64	256	128	[illegible]	16	16	512	128	256	64	–	2	64				
32	32	8	16	4	16	32	16	64	256	32	–	16	512	128	256	8	[illegible]	16	[illegible]	32	[illegible]	[illegible]	8	16	64	32	[illegible]	[illegible]		8
35	64	8	8	16	16	16	16	–	256	8	32	64	128	16	128	16	–	8	8	32	32	16	128	–	16	32	–	–	–	–
38	–	–	128	8	[illegible]	16	32	32	256	64	16	128	16	16	8	[illegible]	4	8	512	128	256	16	32	–	16	16	16	16	4	16

[illegible]

Tableau no.I8.

SERUM Mo

	Absorption sur leucocytes testé contre		Absorption sur plaquettes testé contre	
	Leucocytes	Plaquettes	Leucocytes	Plaquettes
vant absorption	+++ I/5I2	++++ I/I6	+ I/5I2	++++ I/I6
près la 1ère bsorption	+ I/64	+ I/4	++ I/32	+ I/4
au de lavage	±	±	-	-
luat	+ I/8	+ I/4	+ I/I6	+ I/4
près la 2ème bsorption	+ I/64	+ I/2	+ I/I6	-
au de lavage	±	-	-	-
luat	+ I/4	+ I/I	+ I/I6	+ I/2
près la 3ème bsorption	+ I/I6	+ I/I	+ I/I6	-
au de lavage	-	-	-	-
luat	+ I/4	-	-	-
près la 4ème bsorption	+ I/8	-	+ I/4	-
au de lavage	-	-	-	-
luat	+ I/2	-	-	-
près la 5ème bsorption	-	-	±	-
au de lavage	-	-	-	-
luat	-	-	-	-

tableau no. I9.

Sérum Dr

	Absorption sur leucocytes testé contre		absorption sur plaquette testé contre	
	Leucocytes	Plaquettes	Leucocytes	Plaquettes
Après la 1ère absorption	+ I/I6	++ I/I6	+ I/I6	+ I/8
Eau de lavage	-	-	-	-
Eluat	-	+ I/2	-	+ I/4
Après la 2ème Absorption	-	-	-	-
Eau de lavage	-	-	-	-
Eluat	-	-	-	-
Après la 3 ème absorption	-	-	-	-
Eau de lavage	-	-	-	-
Eluat	-	-	-	-
Après la 4ème absorption	-	-	-	-
Eau de lavage	-	-	-	-
Eluat	-	-	-	-
Après la 5ème absorption	-	-	-	-
[illegible]		-	-	-
Eau de lavage	-	-	-	-
Eluat	-	-		-

Tableau no.20.

RAPPORT ENTRE LES LEUCO-AGGLUTININES , LES LEUCO + THROMBO-AGGLUTININES ET LE NOMBRE DES TRANSFUSIONS.

entre le 24 Octobre I957 et le 6 Mars I959

Nombre de transfusions	Nombre de malades	Leuco-agglutinines Nombre	Leuco-agglutinines %	Leuco + Thrombo-agglutinines Nombre	Leuco + Thrombo-agglutinines %
Inconnu	736	I2	I.63	6	0,8I
0	256	4	I,56	2	0,78
I à 3	I65	I2	7,27	6	3,63
4 à I0	I75	25	I5,75	I4	8,79
II à 20	98	I8		I0	
21 à 30	28	6	40,35	5	33,33
31 à 40	I6	7		6	
41 à 50	I3	I0		8	
51 à 60	II	3	50,0	2	42,85
61 à 70	6	3		2	
71 à 80	6	5		5	
81 à 90	1	1		1	
91 à I00	4	2		2	
I0I à 150	12	6	57,89	5	47,36
I5I à 200	7	5		4	
200	5	3	60,0	I	20
(nombre exact +++inconnu)	64	2	I4,89		
	30	I2		8	8,5I
Total général	1633	I36	% 8,32	87	% 5,32
Total des malades transfusés	641	120	% 18,72	79	% 12,32

RAPPORTS ENTRE LES SUBSTANCES DECELEES SEULEMENT PAR LA CONSOMMATION INDIRECTE DE L'ANTIGLOBULINE SUR PLAQUETTES ET LEUCOCYTES NORMAUX.

Nom.	DIAGNOSTIC	Nombre de transfusions.	Consommation de l'antiglob-uline sur plaquettes chute du titre : nombre dilution geomètrique.	Thrombo-agglutin-ation à 37°C
C.	Purpura thromb-opénique Chr.	1	6	-
Gu	do	6	4	-
Lu	do	Nombreuses	4	-
P.	do	2	4	-
Tr	do	1	4	-
Sl	do	0	9	-
Ch	do	3	3	-
Gr	do	1	$3\frac{1}{2}$	-
An	do	1	5	-
B.	do	20	4	-
De	do	3	4	-
Du	do	2	5	-
Ma	do	0	4	-
Mal	do	2	5	-
Ta	do	?	6	-
Tam	do	1	7	-
Va	do	13	5	-
Che	do	0	3	-
Th	do	7	3	-
R.	do	0	4 en crise 0 après guér.	-
De	Purpura thromb. durée ind.	4	9	-
Vi	do	?	6	-

Tableau n°.22.

PRESENCE DES ANTIGENES A ET B SUR LES PLAQUETTES LAVEES.

	Anti-A			Anti-B			Anti-A +B		
	Pl A	Pl B	Pl O	Pl A	Pl B	Pl O	PlAA	Pl B	Pl O
I lavage	++	-	-	-	++	-	++	++	-
3 lavages	++	-	-	-	++	-	++	++	-
5 do	++	-	-	-	++	-	++	++	-
8 do	++	-	-	-	++	-	++	++	-

Tableau No.23 p.19

THROMBO-AGGLUTININES FROIDES DECELEES CHEZ 3731 MALADES EXAMINES.

	Nombre de cas examinés	Nombre de cas Positifs	% de Positifs
Cirrhose du foie ou splénonégalie le plus souvent avec thrombopénie modérée	131	46	35,1
Purpura thrombopénique Idiop.	66	9	13,6
chroniques	18	5	31,1
Aigus	18	5	31,1
d'évolution inconnue	95	22	22,1
Purpura thrombppéniques Sympt. d'une hémopathie maligne	677	19	2,8
d'un lupus érythémateux	12	5	41,6
Pancytopénies ou leucopénies diverses	327	17	5,1
Syndrômes hémorragiques non thrombo-péniques ou de nature inconnu	2 12	9	12,5
avec anticogulant circulant	4	4	100
Anémies hémolytiques acquis.	186	9	5,3
Congen.	95	6	6,3
Malades ayant reçu du sérum anti-tétanique	64	10	6,4
Maladies diverses ou inconnues	1984	19	0,95
Total	3731	180	

Tableau No.24. p.20.

RAPPORT DES THROMBO-AGGLUTININES FROIDES ET DES ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

	thrombo-aglutinine froide
ANTI-THROMBOPLASTINES CIRCULANTES	
Cas I.....	++ 1/4
CAS 2.....	++ 1/4
Cas 3.....	++ 1/4
Cas 4.....	++ 1/8
ANTI-THROMBINE	
Cas 5.....	—

Tableau No.25. p.21.

COMPARAISON DES DIFFERENTS " ANTICORPS ANTI-PLAQUETTAIRES"

	Thrombo-agglutinine froides	Thrombo-agglutinine chaudes	Thrombo-anticorps Incompl.(*)
Thernostabilité	+	+	+
Détruit par;	10' à 62°C	5' à70°C	
Conservé à -20°C	+	+	+
Non-absorbable par SO^4Ba ou $(PO^4)^2Ca^3$	+	+	+
Ganma-Globulines	+	+	+
Optinum T°	4°C	37°C	37°C
pH	7,1 à 9,2	6 à 9	6,& 8
Ion-isation	jusqu'à 12 gr 0/00	jusqu'& 12 gr 0/00	?
Spécificité	Pan agglu-tinine	Pan	Pan
Nature	Inconnu	ou iso-agglutinine Iso)anticorps auto) innuns	ou iso-agglu-tinine Iso)anti auto)-corps innuns

* par consommation d'antiglobuline.

XI ème CHAPITRE.

B I B L I O G R P H I E.

B I B L I O G R A P H I E

OUVRAGES GENERAUX

1. BERNARD J. et BESSIS M. — Hématologie Clinique. Masson & Co. Editeurs, Paris, 1958.

2. BIZET P. — Les Thrombo-agglutinines immunes. Thèse, Université de Paris. 1958.

3. BOORMAN K.E. et DOOD B.E. — Blood Group Serology. J. & A. Churchill Ltd., Publishers, London, 1957.

4. DAUSSET J. — Immuno-hématologie, Biologique et Clinique. Editions Médicales Flammarion. Paris. 1956.

5. DUNNSFORD I. et BOWELY C.C. — Technics in Blood Grouping. Oliver & Boyd, Publishers, London, 1955.

6. DUJARIC DE LA RIVIERE, R. et EYQUEM A. — Les groupes sanguins chez les animaux, collection de l'Institut Pasteur. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1953.

7. LUNDEVALL J. — Serological Studies of Human Blood Platelets. Supplement to Volume 10, 1958, of the Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, E. SEM A.s, Publishers, Halden, 1958.

8. LANDSTEINER K. — The Specificity of the Serological Reactions. Harvard University, Publish. Cambridge (Mass.) U.S.A. 1946.

9. LE ROUX M. — La Thrombélastographie (Thrombodynamographie), M. Garcia, Editeur, Asnières (Seine), 1957.

10. MAUPIN B. — Les Plaquettes Sanguines de l'Homme. Masson & C° Editeurs, Paris, 1954.

11. MOLLISON P. — Blood Transfusion. In Clinical Medicine, 2nd Edition. Blackwell, Publishers, Oxford, 1956.

12. MOULLEC J. — Techniques de détermination des Groupes Sanguins Appliqués à la Transfusion. Masson & Co., Editeurs, Paris, 1949.

13. PROST J. — Thèse, Université de Lyon, 1959. L'Amplitude Maxima du Thrombodynamogramme.

14. SEVAG M.G. Immuno-Catalysis and Related Fields of Bacteriology and Biochemistry. C.C. Thomas, Publishers, Springfield, Illinois, U.S.A. 1951.

15. VERMA P. Thèse, Université de Paris, 1958. Contribution à l'étude des Réactions antigènes-anticorps in vivo.

16. WEINER A.S. Blood Groups & Transfusion, 3rd Edition. C.C. Thomas, Publishers, Springfield, Illinois, U.S.A. 1946.

17. Symposium on Drug Sensivity, Blackwell, Publishers, London, 1958.

18. Rapports du IIIème Congrès International d'Allergologie. Editions Médicales, Flammarion, Paris, 1958.

19. Proceedings of the 6th Congress of the International Society of Blood Transfusion, Boston, Sept. 1956, Karger, Basel, 1958.

20. Proceedings of the 7th Congress of the International Society of Blood Transfusion, Sept. 1958, Palazzo dei Congressi, Rome, 1958.

21. Rapports et communications du 2ème Congrès National de Transfusion Sanguine, Bordeaux, 1956, Delmas, Bordeaux, 1958.

22. Comptes-Rendus du 6ème Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Copenhague, 1957, Abstracts. Langkaers Bogtrykkeri, Copenhague.

Chapitre I. INTRODUCTION

1. EVANS R.S., TAKAHASHI K., DUANE R.T., PAYNE R. LIU C.K. — Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidence for a common etiology. ARCH. INT. MED., 87, 48-65, 1951.

2. MIESCHER P., REYMOND A., VANNOTTI A. — Thrombopénies thromboélastiques, Exper. Med. & Surgery, 12, 501-534, 1954.

3. STEFANINI M., and DAMEHESK W. — Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, A Challenge. Lancet, 265, 209-212, 1953.

4. DAUSSET J. — Immunohématologie des Plaquettes, Presse Méd., 61, 1533-1535, 1953.

Chapitre II. HISTORIQUE Etat actuel de l'immuno-hématologie des plaquettes.

5. MARINO M.F. — Recherches sur les plaquettes du sang, C.R. Soc. Biol., 57, 194-197, 1905.

6. LESOURD L., PAGNIEZ Ph. — Un procédé d'isolement à l'état de pureté des hématoblastes du sang, C.R. Acad. Sc., 142, 1562, 1906.

7. CHEVREL et ROGER — Isolement des hématoblastes. Production d'un sérum anti-hématoblastique. C.R. Soc. Biol., 63, 501-502, 1907.

8. COLE R.I. — Note on the production of an agglutinating serum for Blood platelets. Bull. John Hopkins Hosp., 18, 261-262, 1907.

9. LEDINGHAM J.C.G. — The Experimental production of purpura in animals by the introduction of anti-Blood platelets sera. A preliminary communication. Lancet, 186, 1673-1676, 1914.

10. LEDINGHAM J.C.G. and BEDSON S.P. — Experimental Purpura (Communication), Lancet, 188, 311-316, 1915.

11. TOCANTINS L.M. — Experimental Thrombopenic Purpura in Dog. Arch. Path., 21, 69-78, 1936.

12. ACHARD Ch. AYNAUD M. — Les globulines dans l'anaphylaxie, C.R. Soc. Biol., 67, 83-84, 1915.

13. STEFANINI M. — Studies on platelets VI, Demonstration and characterisation of a heterlogous (FORSSMAN) platelet agglutination. Blood, 7, 700-709, 1952.

14. FILO E. — Anémies et thrombopénies thrombolytiques expérimentales. Le Sang, 10, 7046726, 1936.

15. MIESCHER P., CRUCHAUD S., HEMMLER G. — Nouvelles acquisitions concernant la pathogenèse de la thrombopénie essentielle. Helv. Med. Acta, 19, 434-441, 1952.

16. JAMRA M., de ANGELS C., VERRASTRO T., COEHLO E. — Etude sur les thrombo-lysines. Le Sang, 24, 669-705, 1953.

17. STEFANINI M., DAMEHESK W., CHATTERJEA J.B., ADELSON Ed., MEDINCOFF, I.B. — Studies on platelets IX, Blood, 8, 26-65, 1953.

18. SAINT-PAUL M., MILLOT P. — Intérêt d'une réaction anaphlaxis locale du type Prausnitz-Kustner sur lapin, et le cobaye. Application à l'étude d'immun-anticorps anti-thrombocytaire du lapin. C.R. Ac. Sc., 242, 1543-1547, 1956.

19. MILLOT P., VERMA P., SAINT-PAUL M. — La réaction de P.K. en immunologie expérimentale. Application à l'étude d'immunanticorps anti-thrombocytaire etc.. Ann. Inst. Pasteur, 94,5, 598-614, 1958.

20. EVANS R.S. — Arch. Int. Med., 87, 48-65, 1951.

21. EVANS et Coll. — Arch. Int. Med., 87, 48-65, 1951.

22. HARRINGTON W.J., MINNICH V., HOLLINGSWORTH J.W., MORE C.V. — Démonstration of a thrombocytopenic factor in the Blood of a patient with Thrombocytopenic Purpura. J. Lab. & Clin. Med., 38, 1-10, 1951.

23. STEFANINI M., CHATTERJEA J.B. — Immunological aspect of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. J. Clin. Invest., 31, 452-464, 1952.

24. HIRSCH E.O., GARNER F.H. — The transfusion of human platelets. J. Lab. & Clin. Med., 39, 556-569, 1952.

25. DAUSSET, J., DELAFONTAINE P., FLEURIOT Y. — Agglutination et destruction in vitro des plaquettes normales par le sérum d'une malade atteinte de purpura aigu. Inhibition par ce sérum de la rétraction du caillot. Le Sang, 23, 373-384, 1952.

26. STEFANINI M., DAMEHESK W., et Coll. — Studies on platelets IX, Blood, 8, 26-65, 1953.

Voir également n° 17.

27. STEFANINI M., CHATTERJEA J.B., DAMEHESK W., ZANNOS L., and SANTIAGO E.P. — Studies on platelets. II. : The effect of platelet-rich polycythemic blood on the platelets and hemostatic function in "idiopathic" and secondary thrombocytopenic purpura. Blood, 7, 53-76, 1952.

28. DAUSSET J., MALINVAUD G. — Normal and pathological platelets agglutinins investigated by means of the shaking method. (Confirmation of the presence of A and B antigens in platelets). Vox Sanguinis, 4, 2046213, 1954.

29. HARRINGTON W.J., SPRAGUE Ch. C., LANGE R.D., SHAPLEIGH J.B. — Platelets Transfusion. J.A.M.A., 150, 1193-1198, 1952.

Chapitre III.

LES DIVERS ANTIGENES PLAQUETTAIRES.

I - Les antigènes du système ABO.

30. SCHAEFER K., GENNERICH H. — Die Blutgruppenspezität Der Thrombozyten. Kl. Wschschr., 14, 491-492, 8 April 1939.

31. MOREAU P., ANDRE A. — Mise en évidence des antigènes de types A et B dans les plaquettes. C.R. Soc. Biol., 148, 174-176, 1954.

32. MOREAU P., ANDRE A. — Présence des antigènes A et B dans les plaquettes. Vox Sanguinis, 4, 46-51, 1954.

33. MOUREAU P. Blood groups of human platelets. Nature ,174, 88,1954.

34. GUREVITCH J. NELKEN D. Letter from Israel. Group in the Blood platelets. J.A.M.A.,155.9,857,1954.

35. Do ABO Groups in the Blood Platelets. J.Lab.Clin.Med.-44,4,562-570

36. Do ABO Group s in the Blood Platelets Le Sang ,26,I,II3-II5,1955 and Nature 173,356,1954

37. Do Studies on platelets antigens II.A2 & A_I Subgroups in Blood platelets. J.Lab..Clin.Med.,4 ,4,530-533.

38. EYQUEM A, PODLIACHOUK L, MAUPIN B. Les antigènes hétérophiles J,R et A des plaquettes et leucocytes humains. Ann. Inst;Pasteur.,91 ,598-602.

39. HERVIER P. MAUPIN B. BERROCHE L. DAUSSET J. Mise en évidence des antigènes A et B dans les leucocytes et plaquettes humains par des épreuves d'absorption et d'élution. VoxSanguinis,5,82-93,1955

40. SCHAFER K. GENNERICH H. Die Blutgruppenspezifitat der Thrombozyten. Kl.Wsch.,14,491-502,April,1939.

41. BROUSSY J. DUCOS J. RUFFIE J. Mise en évidence des antigènes A_1 & H dans les plaquettes sanguines humaines par une méthode d'absorption. C.R.Soc.Biol.(à paraitre).

42. RUGGIERI P. BOLONNESI G.. Gli antigeni ABO nelle piastrine. (Les antigènes ABO Dans les plaquettes) Boll.Soc;Ital.Ematol.,2, .92-95,1955.

43. DAUSSET J. MALINVAUD G. Confirmation of the presence of A and B antigens in platelets. Vox Sanguinis, 4,204-213,1954.

44. COOMBS R.R.A.. BEDFORD D. ASHHURST D.R. The A and B antigens on human platelets demonstrated by means of mixed erythrocyte platelets agglutination. Vox Sanguinis. 5, ,II-II5,1955.

---

2) Les antigènes du système Rhesus.

45. DARRIGOL J. Problème immuno-hématologiques posés par les thrombocytes. Thèse Université de Bordeaux, Delmas, 1954.

46. RUGGIERI P. La iso-antigenicite delle piastrine umane antigene Rh.
Boll.Ist.Sieroter.Milan,35,I96-20I,I956.

47. DAUSSET J.
COLOMBANI J.
EVELIN J. Présence de l'antigène Rh(D) dans les leucocytes et les plaquettes humaines.
Vox Sanguinis,3, ,266-276,I958.

48. MOULINIER J.
SERVANTIE Technique de la réaction de consommation d'antiglobuline.
Rev.Franç. t lin.Biol. ,I ,355-364,I95

49. DUCOS J.
BROUSSY J.
RUFFIE J. Mise en évidence des antigènes D,C,c,C^W, sur les plaquettes sanguines humaines.
C.R.Soc.Biol., I, ,847, I958.

50. MEYER W.
WUILLERET B.
HASSIG A. Uber den nachweis von Blutgruppenantigen Thrombozyten.
Z.Immunoforsch. II2,369-372,I955.

51. TANVIRCH J.
NELKEN D. Studies on platelets antigens III Rh-Hr antigens in platelets.
Vox Sanguinis,(New Series) 2,342-347,I957

52. ASHHURST D.E.
BEDFORD D.
COOMBS R.R.A. Examination of human platelets for ABO,MN Rh,T_j^a ,Lu,Lewis system antigens by means mixed erythrocyte-platelet agglutination
Vox Sanguinis,I(N.S.),235-240,I956.

3) Les autres antigènes de groupe erythrocytaire.

53. Do Do

54. BROUSSY J
DUCOS J.
RUFFIE J. Mise en évidence des antigènes M&N dans l plaquettes Sanguine humaines.
Rev.Heamatol.(à paraitre).

55. Do Mise en évidence de l'antigène P dans les les plaquettes sanguines humaines.
Sangre (à paraitre).

56. Do
et Mlle.MARTY. Mise en évidence de l'antigène Kell dans plaquettes humaines.
Rev.Fr. t Clin.Biol. (àParaitre).

4) Les antigènes proprement plaquettaires.

57. HIRSCH E.O.
GARDNER C.H. The life span of blood platelets.
J.Clin.Invest. 30,649,I95I

58. STEFANINI M.
PLITMAN G. Antigeniaity of platelets and evidence f platelets groups in humans.
J.Clin.Invest.,32, 606,I953.

59. H RRINGTON W W.J. Demonstration of a thrombocytopenic facteur
SPRAGUE Ch.C. in the Blood of patients with Thrombocyto-
MINNICH V. penic purpura.
MOORE C. V.. J.Clin.Med. 8,I-IO,I951.
AULVIN R.C.
BUBACH R.

60. STEFANINI M. Antigenicity of platelets and evedence of
MEDNICOFF I.B. groups and types of platelets in humans.
CHATTERJEA J.B. Anatomical Record. ,II7, .579,I953

61. VAN LOGHEM J. Serological and genetical studies on platele
DRFMEIER H. -t antigen ZW^{a}.
VANDERHART M. Congress of International Society of Blood Transfusion, VII th Session, ROME,Sept.I958, Proceedings, .,No.245. ,p.211.

IV ème Chapitre.

Anticorps anti-plaquettaires.

62. DAUSSET J. Influence de l'agitation sur l'agglutination
MALINVAUD G. thrombocytaire.
Le Sang,25,847-851,I954.

63. DAUSSET J. Les thrombo-anticorps.
Extrait de 3ème Congrès International d'allergologie,Paris,Oct.I958.
Rapports de Congrès,p.451-464.

64. Do Do

65. STEFANINI M. Studies on platelets IX.
et coll. Blood, 8, 26-65,I953, voir également no.I7.

66. FLUECKIGER P. Uber den Thrombozyten Coombs Test.
HASSIG H. Schweiz Med.Wchschr.83,I035-I036,I953.
KOLLER F.

67. DAUSSET J. voir no.63.

68. GRANDJEAN L.C. A case of Pupura Hemorrhagica after adminstration of Quinine with specific throm -bocytolysis demonstrated in vitro.
Acta.Med.Scand.I31,Suppl. ,I65-I70,I948.

69. ACKROYD J.F. The pathogenesis of thrombocytic Purpura due to hypersensitivity to Sedormid.
Clin.Sc.7,249-285,I949.

70. SHULMAN N.R. Réactions immunologiques concernant les plaquettes iii aspects quantitatifs de l'inhibition de la rétraction du caillot et d'autres réactions causés par les anticorps du purpura à la quinidine.
J;Exp.Med.I07,5,697-7I0,I958.

71. SHULMAN M.R. Reactions immunologiques concernant les plaquettes I Représentation storiques et cinétiques schématiques de la formation d'un complexe formée d'anticorps humains, de quinidine comme haptène du complément par le complexe.
J.Exp.Med. 107, 665-690, 1958.

72. Do Immunoreation involving platelets. Pathogenesis of Quinidine.
J.Exp.Med. 107, 771, 1958.

73. HILL TERREL Immunological reaction involving Platele
J.Exp.Med., 107; 691-695, 1958.

74. SCHEN R.J.
RABINOVITZ M. Thrombocytopenic Purpura due to Quinidin
B.M.J. P; 1502, 20ème Dec. 1956

75. BARKHAM P.
TOCANTINS L.M. Observations on the thrombocytopenia due to hypersensitivity to Quinine.
Blood, 9, 136-143, 1954.

76. BIGELOW F.S.
DESFORGES J.F. Platelet agglutination by an abnormal plasma factor in thrombocytopenic purpura associated with Quinidine ingestion.
Am.J.of Med.Sc. , 224, 274-280, 1952.

77. HUNT J.C.
ANDERSON M.W.
HANLON D.G. Hemorragic diathesis related to Quinidie therapy.
Proc.Mayo Clin. 33, 87-92, 1958.

78. BOLTON F.G.
YOUNG R.V. Observations on cases of Thrombocytopenic Purpura due to Quinine, Suilphmezatni and Quinidine..
J.Cl;Path. 6, 320-323, 1953.

79. JONES R.A.
MACKERSIE K.M. Thrombocytopenic Purpura following Quinid
B.M.J., I, 5032, 1418-1419, 1957.

80, LARSON R.K THE mechanism of Quinidine Purpura.
Blood, 8, 16-25, 1953.

81. NOROROSS J.W. Quinidine as a cause of thrombocytopenic Purpura, report of a case.
NeW Engl J, Med., 242, 2, 53-54, 1950.

82. PERRIN P.
DAUPHIN G.
DAUPHIN Mme. Les accidents thrombpéniques avec hemorragie dus à la quinidiothérapie.
Presse Med. , 66, 481-485, 1958.

8.. SPIELMANN W.
GATHOF A.
FRITZCHE W.
Etc. Über die Bedeutung der serologischen Reaktionen bei allergisch-medikamentos bedingten Thrombopenien, dargestellt an ein Fall von Chinidinpurpura.
Acta Haematol. 17, 287-304

84. PFEIFFER E.F.

85. STEWART-HESS C.H. Thrombocytopenic Purpura following Quinidine. B.M.J.,1,5029,I244,I957

86. WEISFUSE L.
SPEAR P.W.
SASS M.
Quinidine induced thrombocytopenia Purpura (Report of a fourteenth case and Review of clinical and experimental studies). An.J;Med.I7,4I4-422,I954.

2)La quinine.

87. GRANDJEAN L.C. voir No;68

88 BOLTON F.G.
YOUNG R.V. voir No. 78

89. KIESMEYER-NIELSEN F. Thrombocytopenic Purpura following quinine medication.An immunological study). I54,289-298,I956

90. STEINKAMP R.
MOORE C.V.
DOUBEK W.G.
Thrombocytic Purpura caused by hypersensitivity to Quinine. J.Lab.Clin.Med.,45,18-30,I955

3)Le sédormid.

91. ACKROYD J.F. The role of complement in Sedormid Purpura. Clin.Sc. 18 I85-207,I95I

92. Do The role of Sedormid in the immunological reaction that results in platelet lysis in sedormid purpura. Cl;Sc.,I3,409-4I3,I954;

93. Do Sedormid Purpura :An immunological study of a form of drug hypersensitivity. Progress in Allergy,3,531-572,I952.

94. Do The mechanism of the reduction of clot retraction by Sedormid in the blood of patients who have recovered from Sedormid Purpura. Clin.Sc.8,235-267,I949

95 Do The pathogenesis of thrombocytopenic Purpura due to hypersensitivity to Sedormid. Cl.Sc.7,249-285,I949.

96. Do The cause of Thrombocytopenia in Sedormid Purpura. Clin.Sc.,8,269-289,I949.

97. GRIFONI V.
VOLTA A.
VANACORE C.
Dimostrazione dell'attivita trombocitolitica del plasma in corso di porpora da Sedormid.

98. KERR-GRANT D. Diagnosis of Sedormid Purpura, B.M.J.,2, p;I28-I33,I953,2

99. MIESCHER P.
MIESCHER A.
STRAESSLE R.
Etude expérimentale du mecanisme des cytopenies anaphylactiques. Le Sang,26 ,76-82,I955.

4) La sulfnézathine;

I00. BOLTON F.G.
YOUNG R.V. voir No;78.

5)Divers médicaments.

I0I. BERTINO J.R.
RODMAN T.
MYERSON R.M.
Thrombocytopenia and renal lesions assoc ed with acetazoleamide (Diamox)therapy. Arch.Intern.Med.,99,I006-I008,I957.

I02. DAUSSET J.
MALINVAUD G.
Pupura thrombopéniques d'origine chimiqu Opposition rntre les mécanisme allergiqu et toxiques.
Rev.du Praticien,4,293I-2940,I954

I03. DAUSSET J.
MALINVAUD G.
LAYANI F.
Purpura thrombopénique aigu au Phenyl-di-nethyl-isopropyl-pyrazolone.Mise en évidence d'une thrombo-agglutinine sériqu active seulement en présence du médicamen Sem.Hosp.,30, I952-I953

I04. DAUSSET J.
BILSKI-PASQUIER B.
MALINVAUD G.
DAVY R.J.
TARA St.
Voir Le zedoxymid
Syndrômes hemorragiques par sensibilisati medicamenteuseuse.Etat actuel de la quest à propos de l'observation de 1 cas de Purp thrombopénique à L'allyl-isopropyl-acétyl carbamide.
Le Sang,25,9,911-918,1954.

I05. RIGENBACH G.
HIRSCH O.
PURpura avec thrombo-anticorps après meth -phenyl-succinimmide.
Le Sang,26,826,-827,1955.

I06. ROGNATO C.
L'Immunotrombocitopenia da idrazide dell acido-isonicotonico.
Boll.Soc.Ital.Emat. ,3; 231-235,1955.

I07. DAY H.J.
CONARD F.G.
MOORE J.E.
Thrombocytopenia induced by Novobiocin . Am.J;Med.Sci.,236,4,475-482,I958

I08. YOUNG F.
Thrombopenic purpura after buto-barbitone B.M.J.,Oct.,9I9-920 ,I957.

I09. RULIER J.
Contribution à la théorie des purpuras thrombopeniques médicamenteuse.
Thèse,Paris,I955,I vol.,57 p.Vigne Editeu

II0. SHULMAN N.R.
Quantitative aspects of the immuno-réacti of drug Purpura.
VII ème Congrès Int.Soc.d'Hémat.,ROME,I958

V ème CHAPITRE.

Les Iso-Thronbo-agglutinines Immunes.

III. HARRINGTON et Coll. voir No.56

II2. S i et Coll. voir No.57

II3. WEINREICH J. Thro bocytopénie and platelet antibofies. Vox anguinis, 2, 294, I957

II4. SALMON J.
BOUNAMEAUX Y. Iso-immunisation après transfusions. Anticorps anti-leucocytaires et leucopénies Rev.Fra.Cl.Biol, 8, 33-40, I958

II5. LUNDEVALL J.L. Serological studies of human Blood Platelets Suppl. to vol I0, I958 of the Scand.J.Cl.& Lab.Investigation. ,E.SEM A.S., Halden, I958

II6. DAUSSET J.
COLIN M. Technique de recherche des thrombo-agglutinines immunologiques. Influence du chauffage prélable de la susoension plaquettaire. Rev.Fr. Et Clin.Biol. 3, 60-6I, I958.

II7. BOUNAMEAUX Y. Dosage des facteurs de coagulation contenus dans l'atmosphère plasmatique des plaquettes humaines. Rev.Fr.Et Clin Biol. , , 52-63, I957

II8. LUSCHER E.F. A dialysable facteur from plasma responsibl for the "viscous metamorphosis of the blood platelets. Its role in clot retraction and hemostasis. Experientia, I2. 368-370, I956.

II9. DAUSSET J.
MALINVAUD G. voir No.59

I20. DAUSSET J.
COLIN M. voir No.79.

I21. BOUNAMEAUX Y. voir No.80.

I22. COLOMBANI J.
DAUSSET J. Etude du facteur inhibiteur de la leuco-agglutination. VII ème Congrès Soc.Int.de Tr.Sang. Rome, I958.

123. DUBERT J.M.
SLIZEWICZ P.
REBEYROTTE P.
MACHEBOEUF M. Nouvelle méthode de séparation des protéines sériques par le méthanol. Application aux sérum de lapin et de cheval. Ann.Inst.Pasteur, 84, 370-375, I953.

124. SELIGMANN M. Mise en évidence d'un constituant ayant l'antigénicité du fibrinogène dans des extrait de plaquettes humaines lavées. C.R.Acad.Sci., 244, 2192-2194, I957.

125. do Do do

126. CHALMERS D.
COOMBS R.R.A.
DAUSSET J. The mixed antiglubuline reaction in the detection of human iso-antibodies against leucocytes , platelets and Hela cells. Brit.J.of Immun. (à paraitre).

I27. DAUSSET J.
MAUPIN B.
SAMAMMA M.
LAROUX M.
PROST R.J.
MARCHAL G.
Action des anticorps immuns anti-plaquettai
sur le thronb-dynamogramme.
Rev.Hemat. (à paraitre)

I28. MAUPIN
et coll.

I29. SELIGMANN M.
Leuco-précipitines .II. Mise en évidence d
réaction de précipitation entre des extrai
leucocytaires et le sérum de malades attei
de lupus érythénateux disséminé.
Vox Sanguinins, 2, 270-282, I957.

I30. DAUSSET J.
.COLOMBANI J.
Importance des anticorps anti-leucocytaires
et anti-plaquettaires en pratique transfus
-nelle.
Transfusion, 3, 249 - 264, I958.

131. MARCHAL G.
DAUSSET J.
COLOMBANI J.
BILSKI-PASQUIER G.
JAULMES B.
BRECY H.
EVELIN J.
Immunisation anti-leucocytaire et anti-pla
ttaire provoquée par l'injection répétée d
même sang.
Le Sang, 29, 549-560, I958.

VII ème CHAPITRE ..... DISCUSSION.

I32. STEFANINI et coll. voir No.62
I33. HARRINGTON et coll. voir No.56.
I34. JAEGER-DRAAFSEL E.
WIEGMAN D.
Van LOGHEM J.J.
Detection of incomplete platelet antibodie
by means of the indirect anti-humanglobuli
test.
Vox Sanguinis, 2, 78-82, 1956.

I35. ANDRE R.
DREYFUS B.
SALMON Ch.
MALASSENET R.
Etude statistique des iso-imminisation an
erythrocytes, anti-leucocytes et antiplaque
étudiées sur 600 polytransfusés.
VII ème Congrès Int.Tr.Sang; Rome, I958.

136. ANDRE R.
DREYFUS B.
SALMON C.
Iso-immunisation antileucocytes après tra
usion anticorps antileucocytes et leucopé
Rev; Fr; Et; Clin et Biol. 3, 33-40, I958.

137. BRITTINGHAM T.E.
CHAPLIN H.Jr;
Febrile transfusion reactions caused by
sensitivity to donor leukocytes and plate
J.A.M.A., I65, 8I9-825, 1957.

VII ème Chapitre.
Conclusion.

138. DAUSSET J.
MALINVAUD G.
voir No·59.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"Structure et formation des plaquettes sanguines"

Vu et approuvé :
Paris, le 23 mai 1959
Le Doyen de la Faculté des Sciences
J. PERES

Vu
et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean SARRAILH